

# Validierungsdokumentation

## *Arzneistoffe Fest*

HiperScan GmbH

1. März 2024



# Inhaltsverzeichnis

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>Einleitung</b>                                  | <b>11</b> |
| Kontext dieses Dokuments                           | 11        |
| Kriterien für die Aufnahme von Substanzen          | 12        |
| Validierungskonzept                                | 13        |
| Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen | 13        |
| Besonderheiten einzelner Substanzklassen           | 16        |
| Aussagekraft der Prüfung mit <i>Apo-Ident</i>      | 16        |
| Fazit                                              | 17        |
| <b>Begriffserklärung</b>                           | <b>18</b> |
| <b>Zusammenfassung</b>                             | <b>23</b> |
| Validierproben                                     | 23        |
| Ergebnis der Validierung                           | 24        |
| <b>Validierungsberichte</b>                        | <b>25</b> |
| 4-Aminobenzoessäure                                | 25        |
| 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid                    | 31        |
| Acetylcystein                                      | 39        |
| Acetylsalicylsäure                                 | 45        |
| Aciclovir                                          | 53        |
| Aescin, wasserlöslich                              | 59        |
| Alanin                                             | 65        |
| Albendazol                                         | 71        |
| Alfatradiol                                        | 77        |
| Allantoin                                          | 89        |
| Allopurinol                                        | 97        |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat           | 103       |
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat                        | 109       |
| Ambroxolhydrochlorid                               | 117       |
| Amifampridin                                       | 129       |
| Amiloridhydrochlorid-Dihydrat                      | 135       |
| Amitriptylinhydrochlorid                           | 141       |
| Amlodipinbesilat                                   | 149       |
| Amoxicillin-Trihydrat                              | 155       |
| Amphotericin B                                     | 159       |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion           | 165       |
| Arginin                                            | 171       |
| Argininhydrochlorid                                | 177       |
| Ascorbinsäure                                      | 183       |
| Atropinsulfat                                      | 191       |
| Bacitracin                                         | 197       |
| Baclofen                                           | 205       |
| Beclometasondipropionat                            | 211       |
| Benzocain                                          | 217       |
| Benzoessäure                                       | 227       |
| Benzydaminhydrochlorid                             | 233       |
| Betain-Monohydrat                                  | 241       |
| Betamethason                                       | 247       |
| Betamethasondipropionat                            | 253       |
| Betamethasonvalerat                                | 267       |
| Bifonazol                                          | 297       |
| Biotin                                             | 305       |
| Bismutgallat, basisches                            | 311       |
| Borsäure                                           | 323       |
| Budesonid                                          | 329       |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Bupivacainhydrochlorid               | 341 |
| Butylhydroxytoluol                   | 347 |
| Butylscopolaminiumbromid             | 355 |
| Calciumascorbat                      | 361 |
| Calciumcitrat-Tetrahydrat            | 367 |
| Calciumgluconat                      | 375 |
| Calciumglycerophosphat               | 383 |
| Calciumlactat-Pentahydrat            | 391 |
| Calciumpantothenat                   | 397 |
| Campher, racemischer                 | 405 |
| Cannabidiol                          | 413 |
| Capsaicin                            | 427 |
| Captopril                            | 433 |
| Carbomere                            | 443 |
| Carmellose-Natrium                   | 455 |
| Cellulose, mikrokristallin           | 463 |
| Cetylstearylalkohole                 | 469 |
| Chinidinsulfat                       | 485 |
| Chinindihydrochlorid                 | 491 |
| Chininhydrochlorid                   | 497 |
| Chininsulfat                         | 503 |
| Chinolingelb                         | 509 |
| Chloralhydrat                        | 515 |
| Chloramphenicol                      | 525 |
| Chlorhexidindiacetat                 | 541 |
| Chlorocresol                         | 551 |
| Chlorprothixenhydrochlorid           | 557 |
| Chlortetracyclinhydrochlorid         | 563 |
| Cholesterol                          | 571 |
| Cholinchlorid                        | 579 |
| Cholinhydrogentartrat                | 585 |
| Chondroitinsulfat-Natrium            | 591 |
| Ciclopirox-Olamin                    | 595 |
| Ciclosporin                          | 603 |
| Ciprofloxacinhydrochlorid            | 611 |
| Citronensäure                        | 617 |
| Citronensäure-Monohydrat             | 641 |
| Citrullin                            | 649 |
| Clindamycin-2-dihydrogenphosphat     | 655 |
| Clindamycinhydrochlorid              | 661 |
| Clioquinol                           | 675 |
| Clobetasolpropionat                  | 689 |
| Clonidinhydrochlorid                 | 713 |
| Clotrimazol                          | 719 |
| Coffein                              | 751 |
| Coffeincitrat                        | 759 |
| Colistinsulfat                       | 765 |
| Cyanocobalamin / Methylcobalamin     | 771 |
| Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat | 777 |
| Cyproteronacetat                     | 781 |
| Cysteinhydrochlorid-Monohydrat       | 789 |
| Cystin                               | 795 |
| Dapson                               | 801 |
| Dequaliniumchlorid                   | 807 |
| Dexamethason                         | 815 |
| Dexamethasonacetat                   | 833 |
| Dextromethorphanhydrobromid          | 841 |



|                              |      |
|------------------------------|------|
| Diclofenac-Natrium           | 847  |
| Diltiazemhydrochlorid        | 857  |
| Dimethylfumarat              | 881  |
| Diphenhydraminhydrochlorid   | 887  |
| Diphenylcyclopropenon        | 895  |
| Dithranol                    | 901  |
| Doxepinhydrochlorid          | 909  |
| Doxycyclinhyclat             | 915  |
| Doxylaminhydrogensuccinat    | 921  |
| Eisen(II)-gluconat-Hydrat    | 927  |
| Enalaprilmaleat              | 933  |
| Eosin gelblich               | 939  |
| Ephedrinhydrochlorid         | 945  |
| Epinephrinhydrogentartrat    | 951  |
| Erythromycin                 | 957  |
| Estradiolbenzoat             | 989  |
| Estradiol-Hemihydrat         | 999  |
| Estradiolvalerat             | 1009 |
| Estriol                      | 1019 |
| Ethacridinlactat-Monohydrat  | 1031 |
| Ethinylestradiol             | 1039 |
| Ethosuximid                  | 1045 |
| Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1049 |
| Fampridin                    | 1055 |
| Finasterid                   | 1061 |
| Fluocinolonacetonid          | 1067 |
| Folsäure-Hydrat              | 1073 |
| Fructose                     | 1079 |
| Furosemid                    | 1093 |
| Fusidinsäure                 | 1099 |
| Gabapentin                   | 1105 |
| Galactose                    | 1111 |
| Gelatine, weiß               | 1117 |
| Gentamicinsulfat             | 1123 |
| Glucose                      | 1141 |
| Glucose-Monohydrat           | 1153 |
| Glutamin                     | 1175 |
| Glutaminsäure                | 1181 |
| Glutathion                   | 1187 |
| Glycin                       | 1193 |
| Glycopyrroniumbromid         | 1199 |
| Gramicidin                   | 1205 |
| Griseofulvin                 | 1211 |
| Guaifenesin                  | 1217 |
| Harnstoff                    | 1223 |
| Heparin-Natrium              | 1249 |
| Histamindihydrochlorid       | 1255 |
| Histidin                     | 1261 |
| Hydrochinon                  | 1267 |
| Hydrochlorothiazid           | 1275 |
| Hydrocortison                | 1283 |
| Hydrocortisonacetat          | 1307 |
| Hydroxyethylcellulose        | 1333 |
| Ibuprofen                    | 1339 |
| Indometacin                  | 1345 |
| Iodoform                     | 1351 |
| Ipratropiumbromid            | 1361 |

|                                       |       |
|---------------------------------------|-------|
| Isoleucin                             | .1367 |
| Isosorbiddinitrat 40%                 | .1373 |
| Isoxsuprinhydrochlorid                | .1385 |
| Kaliumcitrat                          | .1391 |
| Kaliumhydrogencarbonat                | .1401 |
| Kaliumhydrogentartrat                 | .1407 |
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat      | .1413 |
| Kaliumsorbit                          | .1419 |
| Kaliumtartrat-Hemihydrat              | .1433 |
| Ketaminhydrochlorid                   | .1439 |
| Ketoconazol                           | .1445 |
| Lactose-Monohydrat                    | .1453 |
| L-Äpfelsäure                          | .1471 |
| Leucin                                | .1477 |
| Levocarnitin                          | .1483 |
| Levothyroxin-Natrium                  | .1489 |
| Lidocain                              | .1495 |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat       | .1511 |
| Lithiumorotat-Monohydrat              | .1531 |
| Lysinhydrochlorid                     | .1537 |
| Macrogol 1500                         | .1543 |
| Macrogol 4000                         | .1549 |
| Magnesiumcitrat                       | .1569 |
| Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat | .1575 |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | .1581 |
| Magnesiumorotat-Dihydrat              | .1593 |
| Magnesiumstearat                      | .1599 |
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat           | .1605 |
| Maltodextrin                          | .1611 |
| Manganorotat-Dihydrat                 | .1617 |
| Mangansulfat-Monohydrat               | .1623 |
| Mannitol                              | .1629 |
| Melatonin                             | .1655 |
| Menthol                               | .1669 |
| Mepivacainhydrochlorid                | .1687 |
| Mesalazin                             | .1693 |
| Metamizol-Natrium-Monohydrat          | .1699 |
| Methacholiniumchlorid                 | .1705 |
| Methionin                             | .1711 |
| Methionin, racemisches                | .1717 |
| Methoxsalen                           | .1723 |
| Methyl-4-hydroxybenzoat               | .1731 |
| Methylcellulosen                      | .1741 |
| Methylprednisolon                     | .1753 |
| Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat  | .1759 |
| Metoprololtartrat                     | .1765 |
| Metronidazol                          | .1771 |
| Miconazolnitrat                       | .1799 |
| Minoxidil                             | .1819 |
| Mometasonfuroat                       | .1839 |
| Monostearate                          | .1859 |
| Mupirocin-Calcium                     | .1869 |
| myo-Inositol                          | .1875 |
| Naloxonhydrochlorid-Dihydrat          | .1881 |
| Naphazolinhydrochlorid                | .1887 |
| Naphazolinnitrat                      | .1895 |
| Naproxen                              | .1901 |

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| Natriumacetat-Trihydrat                 | 1905 |
| Natriumascorbat                         | 1911 |
| Natriumbenzoat                          | 1917 |
| Natriumcalciumedetat                    | 1927 |
| Natriumcitrat                           | 1933 |
| Natriumcromoglicat                      | 1949 |
| Natriumcyclamat                         | 1955 |
| Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat      | 1961 |
| Natriumedetat                           | 1967 |
| Natriumhyaluronat                       | 1979 |
| Natriummethyl-4-hydroxybenzoat          | 1985 |
| Natriumsalicylat                        | 1991 |
| Natriumtetraborat                       | 1997 |
| Neomycinsulfat                          | 2003 |
| Neostigminbromid                        | 2015 |
| Nichtionische emulgierende Alkohole     | 2021 |
| Nicotinamid                             | 2027 |
| Nicotinsäure                            | 2033 |
| Nifedipin                               | 2039 |
| Nitrofurantoin                          | 2045 |
| Norethisteronacetat                     | 2051 |
| Nystatin                                | 2057 |
| Octenidindihydrochlorid                 | 2071 |
| Ofloxacin                               | 2085 |
| Omeprazol                               | 2091 |
| Ornithinaspartat                        | 2099 |
| Ornithinhydrochlorid                    | 2105 |
| Oxalsäure                               | 2111 |
| Oxetacain                               | 2117 |
| Oxybuprocainhydrochlorid                | 2123 |
| Oxybutyninhydrochlorid                  | 2129 |
| Oxytetracyclinhydrochlorid              | 2137 |
| Palmitoylascorbinsäure                  | 2147 |
| Pankreas-Pulver                         | 2157 |
| Papaverinhydrochlorid                   | 2163 |
| Paracetamol                             | 2169 |
| Patentblau V                            | 2175 |
| Phenazon                                | 2181 |
| Pheniraminmaleat                        | 2187 |
| Phenylalanin                            | 2193 |
| Phenylbutazon                           | 2199 |
| Phenylephrinhydrochlorid                | 2205 |
| Phenytol                                | 2213 |
| Pilocarpinhydrochlorid                  | 2219 |
| Poloxamere                              | 2227 |
| Polymyxin-B-sulfat                      | 2233 |
| Povidon                                 | 2241 |
| Povidon-Iod                             | 2249 |
| Prasteron                               | 2257 |
| Prednicarbat                            | 2265 |
| Prednisolon                             | 2285 |
| Prednisolon Hydrogensuccinat            | 2303 |
| Prednisolonacetat                       | 2309 |
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 2329 |
| Prednison                               | 2337 |
| Pregnenolon                             | 2343 |
| Prilocainhydrochlorid                   | 2349 |

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Procainhydrochlorid               | .2355 |
| Progesteron                       | .2363 |
| Prolin                            | .2381 |
| Promethazinhydrochlorid           | .2387 |
| Propranololhydrochlorid           | .2393 |
| Propyl-4-hydroxybenzoat           | .2405 |
| Propyphenazon                     | .2413 |
| Pyridoxal-5-phosphat              | .2419 |
| Pyridoxinhydrochlorid             | .2425 |
| Quetiapinfumarat                  | .2431 |
| Resorcin                          | .2437 |
| Ribavirin                         | .2445 |
| Riboflavin                        | .2451 |
| Riboflavinphosphat-Natrium        | .2459 |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | .2465 |
| Saccharin-Natrium                 | .2471 |
| Saccharose                        | .2479 |
| Salbutamolsulfat                  | .2499 |
| Salicylsäure                      | .2503 |
| Scopolaminhydrobromid             | .2525 |
| Selenhefe                         | .2531 |
| Serin                             | .2537 |
| Silbereiweiß                      | .2543 |
| Sildenafilcitrat                  | .2549 |
| Sojalecithin (Instantform)        | .2559 |
| Sorbinsäure                       | .2565 |
| Sorbitol                          | .2573 |
| Sotalolhydrochlorid               | .2583 |
| Spironolacton                     | .2589 |
| Stärke                            | .2601 |
| Stearinsäure 50                   | .2619 |
| Sulfacetamid                      | .2625 |
| Sulfadiazin                       | .2631 |
| Sulfogaiacol-Hydrat               | .2637 |
| Sulpirid                          | .2643 |
| Tacrolimus-Monohydrat             | .2649 |
| Tannin                            | .2655 |
| Taurin                            | .2665 |
| Testosteron                       | .2671 |
| Testosteronpropionat              | .2679 |
| Tetracain                         | .2691 |
| Tetracainhydrochlorid             | .2701 |
| Tetracyclinhydrochlorid           | .2717 |
| Thalidomid                        | .2729 |
| Theophyllin                       | .2735 |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat  | .2741 |
| Thiaminchloridhydrochlorid        | .2747 |
| Thiomersal                        | .2753 |
| Threonin                          | .2759 |
| Thymol                            | .2765 |
| Tobramycinsulfat                  | .2773 |
| Tosylchloramid-Natrium            | .2779 |
| Tranexamsäure                     | .2785 |
| Tretinoin                         | .2791 |
| Triamcinolon                      | .2807 |
| Triamcinolonacetonid              | .2815 |
| Triclosan                         | .2845 |

|                                                                                   |             |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Trometamol . . . . .                                                              | 2875        |
| Tropicamid . . . . .                                                              | 2887        |
| Tryptophan . . . . .                                                              | 2893        |
| Tyrosin . . . . .                                                                 | 2899        |
| Tyrothricin . . . . .                                                             | 2905        |
| Ubidecarenon . . . . .                                                            | 2911        |
| Uridin . . . . .                                                                  | 2917        |
| Valin . . . . .                                                                   | 2923        |
| Vancomycinhydrochlorid . . . . .                                                  | 2929        |
| Vanillin . . . . .                                                                | 2935        |
| Wachse / Fette . . . . .                                                          | 2941        |
| Weinsäure . . . . .                                                               | 2977        |
| Wollwachsalkohole . . . . .                                                       | 2987        |
| Xylitol . . . . .                                                                 | 2993        |
| Xylometazolinhydrochlorid . . . . .                                               | 2999        |
| Xylose . . . . .                                                                  | 3007        |
| Zinkacetat-Dihydrat . . . . .                                                     | 3013        |
| Zinkgluconat . . . . .                                                            | 3019        |
| Zinkorotat-Dihydrat . . . . .                                                     | 3025        |
| Zinkstearat . . . . .                                                             | 3031        |
| <b>Anhang</b>                                                                     | <b>3037</b> |
| Zusätzliche Kalibrierproben ( <i>Typ A</i> ) . . . . .                            | 3037        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ B</i> ) . . . . .                             | 3043        |
| Zusätzliche Validierproben ( <i>Typ C</i> ) . . . . .                             | 3063        |
| Anforderungen an die Validierung . . . . .                                        | 3199        |
| Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i> . . . . . | 3200        |
| Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe . . . . .                                | 3201        |
| <b>Literatur</b>                                                                  | <b>3205</b> |
| <b>Index</b>                                                                      | <b>3207</b> |



## Einleitung

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

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

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

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

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

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

## Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

## Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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



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

## Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

## Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

## 1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

## 2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

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

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

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

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

### 3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

### 4. Validierungsläufe und Freigabe

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

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

## Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

## Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

1. Das Spektrum der vermessenen Probe stimmt mit Spektren der vorgegebenen Substanz überein.
2. Das Spektrum der vermessenen Probe stimmt mit keinem Spektrum irgendeiner anderen Substanz dieser Substanzklasse überein. Alle anderen Substanzen können also klar ausgeschlossen werden.

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

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

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

## Fazit

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

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



## Begriffserklärung

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

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

**In Substanzklassen** sind die Substanzen des *IdentModuls* organisiert. Die Substanzklassen sind voneinander unabhängige Substanz-Datenbanken, die größtenteils auch unabhängig voneinander abonniert werden können. Zum einen werden in den Substanzklassen die flüssigen und halbfesten Substanzen von den festen Pulvern getrennt, weil sie gegen unterschiedliche Referenzen gemessen werden und deshalb die Spektren nicht vergleichbar sind. Zum anderen werden z.B. die Arzneibuch-Substanzen getrennt von der hersteller-spezifischen Datenbank HCK-Mikronährstoffe des schweizer Unternehmens *Hepart AG* geführt.

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

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

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

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

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

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

umfangreich gewählt werden (*repräsentativ* und *vollständig*). Mit den Begriffen *Validierungslauf* oder *Validierungsschritt* ist immer der Verfahrensschritt in diesem Sinne gemeint.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



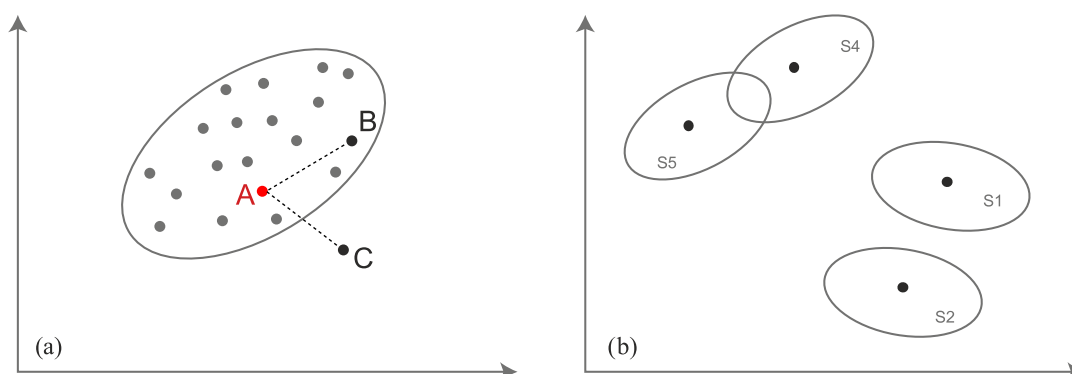


**Abbildung 1:** (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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



## Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 545 536 Spektren von 52 458 verschiedenen Chargen von insgesamt 920 Substanzen herangezogen.

### Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

| Substanzklasse           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|--------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Fest        | 397        | 2576    | 137 820  |
| Spezifische Klasse 26188 | 17         | 36      | 1710     |
| BtM - Arzneistoffe Fest  | 16         | 77      | 6971     |
| Drogen                   | 51         | 60      | 2630     |

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 149 131 Spektren von 2749 Chargen von 481 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|--------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Fest        | 520        | 2932    | 148 102  |
| Drogen                   | 249        | 448     | 20 733   |
| Spezifische Klasse 26188 | 12         | 23      | 1019     |
| BtM - Arzneistoffe Fest  | 17         | 59      | 4069     |
| Chemikalien fest         | 8          | 8       | 320      |

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 174 243 Spektren von 3470 Chargen von 806 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

| Substanzklasse           | Substanzen | Chargen | Spektren |
|--------------------------|------------|---------|----------|
| Arzneistoffe Fest        | 416        | 41 206  | 205 446  |
| Drogen                   | 286        | 6027    | 14 393   |
| BtM - Arzneistoffe Fest  | 15         | 849     | 2315     |
| Spezifische Klasse 26188 | 3          | 7       | 8        |

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 222 162 Spektren von 48 089 Chargen von 720 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 136 128         | 62             | 51 314 005      |
| <b>Typ B</b> | 0              | 135 310         | 313            | 59 977 872      |
| <b>Typ C</b> | 0              | 200 521         | 2650           | 76 441 967      |

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

|              | Spezifität                   | Erkennungsrate              |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,000 00 % (> 99,999 97 %) | 99,964 20 % (> 99,961 18 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,000 00 % (> 99,999 97 %) | 99,635 40 % (> 99,630 42 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,000 00 % (> 99,999 71 %) | 98,154 99 % (> 98,091 93 %) |

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

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

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | 4-Aminobenzoessäure                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005947-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

4-Aminobenzoessäure; Acidum 4-aminobenzoicum; p-Aminobenzoessäure

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| 4-Aminobenzoessäure     | 4     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoessäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Benzoessäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoessäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 178,41                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoessäure | 2111019 | 25867     | 50       | 20211208*  |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoessäure | 2203029 | 26050     | 40       | 20220408*  |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoessäure | 2205024 | 26207     | 40       | 20220620*  |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoessäure | 2205024 | 26207SI   | 20       | 20220620*  |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoessäure | 2302016 | 26754     | 40       | 20230511*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 941 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz           | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoesäure | 2008012 | 25394                | 40       |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoesäure | 2111019 | 25867SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoesäure | 2203029 | 26050SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | 4-Aminobenzoesäure | 2302016 | 26754SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoessäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 148 941         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25867     | 25867              | 0,00                      | 297,82                          |
| 26050     | 26050              | 0,00                      | 298,59                          |
| 26207     | 26207              | 0,00                      | 299,14                          |
| 26754     | 26754              | 0,00                      | 298,35                          |



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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20371-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

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

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe         | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid | 7     | 6     | 83    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 101,00                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 335 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22003347         | 26505     | 40       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18C16-B05-347714 | 24099     | 40       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 21G28-B05-216542 | 25843     | 50       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 21L14-B01-220727 | 26082     | 40       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22B16-B03-218068 | 26297     | 40       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 23B17-B04-227315 | 26685     | 40       |
| Caelo     | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22003347         | 26505SI   | 20       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 21G28-B05-216542 | 25843SI   | 15       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 21L14-B01-220727 | 26082SI   | 10       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22B16-B03-218068 | 26297SI   | 20       |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 23B17-B04-227315 | 26685SI   | 20       |

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

- 173 908 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 116 Spektren von 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 83 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                                                                                                                                                                                                | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Biosynth AG / Otto<br>Biosynth AG<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo      | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13C-19-N07       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 23B17-B04-227317 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20563            | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | F05-3695208      | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 11355616         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 12093205         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 12093208         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13017402         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13017403         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13K27-N02        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14145003         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14145007         | 3        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14145011         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 15254803         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16357902         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16357910         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18026102         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18C16-B05-347711 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18C16-B05-37711  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19281105         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Euro OTC<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron<br>Fagron | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 15254803         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 192811002        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20004269005      | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22003347002      | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18L03-B01-357231 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 11I30-N01        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 12c23-n05        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 12H20-N01        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 12K26-N05        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13C19-N05        | 3        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13G18-B06-355728 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13H13-N07        | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13J29-N03        | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 13K27-N02        | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14802            | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14K04-B01-297971 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 14K13-B01        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                          | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 15C06-B02-305245 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 15J23-B06        | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 15J23-B06-314284 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16A11-B02        | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16A11-B02-316734 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16A11-B02-317459 | 3        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16A11-B02-318406 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16E17-B08-324962 | 2        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16G27-B10        | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16I12-B06        | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16I12-B06-326185 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16K17-B09-328197 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 16K17-B09-330371 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17/22-B02-342555 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 1701-b05-342090  | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17A12-B07-331744 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17A12-B07-331745 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17F01-B05-338204 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17F01-B06_337165 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17F01-B06-337163 | 2        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17F01-B06-337164 | 2        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17I22-B02        | 3        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17I22-B02-343410 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17I22-B02-343411 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17L18-B05-344673 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 17I22-B02-343410 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18C16-B05        | 4        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18C16-B05-347714 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18D10-B02-361711 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18D17-B02349681  | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18G13-806-352897 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18G13-B06        | 2        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18G13-B06-355728 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18L03-B01        | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18L03-B01-360101 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19G31-B02        | 5        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19G31-B02-363475 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19G31-B02-364671 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19G31-B02-364672 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19G31-B02-36473  | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19K14-F02-366541 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19K14-F02-366544 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 19K14-F02-368326 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20A29-F05-367867 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20A29-F05-369528 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20F04-F01-371115 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 20F04-F02-371121 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 21G28-B05-213714 | 2        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 22H03-B02-225921 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 23B17-B04-227317 | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 25414            | 1        |
| Fagron    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 7447             | 1        |
| Fiebig    | 5-Aminolevulinsäurehydroc... | 18c16-b05-347711 | 1        |

- 222046 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47222 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| Typ B | 0              | 335             | 0              | 173 908         |
| Typ C | 0              | 114             | 2              | 222 046         |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2090 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,2759 % (> 95,6897 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21339     | 23208              | 54,94                     | 127,64                          |
| 23208     | 23208              | 0,00                      | 127,69                          |
| 23403     | 23208              | 46,77                     | 126,13                          |
| 23404     | 23208              | 38,96                     | 127,03                          |
| 23747     | 23208              | 6,05                      | 127,66                          |
| 24733     | 24733              | 0,00                      | 123,58                          |
| 25371     | 23208              | 37,81                     | 129,67                          |
| 25372     | 23208              | 45,26                     | 126,88                          |
| 25645     | 25645              | 0,00                      | 126,98                          |

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



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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Acetylcystein                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20040-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Acetylcystein; Acetylcysteinum; N-Acetyl-L-Cystein

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Acetylcystein           | 7     | 14    | 43    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 116,15                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 660 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Acetylcystein | 163340           | 23035     | 40       |
| Caelo     | Acetylcystein | 20004543008      | 25989     | 40       |
| Caelo     | Acetylcystein | 22001099         | 26240     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 1801037          | 23956     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 1809026          | 24302     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 1907008          | 24837     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 1911003          | 24981     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2003061          | 25315     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2010011          | 25524     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2208019          | 26340     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2301028          | 26600     | 40       |
| Fagron    | Acetylcystein | 18B01-B04-357511 | 24703     | 40       |
| Fagron    | Acetylcystein | 18K06-B02-363236 | 25043     | 40       |
| Fagron    | Acetylcystein | 22G22-B02-227323 | 26984     | 40       |

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Acetylcystein | 20004543008 | 25989SI              | 40       |
| Caelo     | Acetylcystein | 22001099    | 26240SI              | 20       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2202014     | 26090SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Acetylcystein | 2208019     | 26340SI              | 20       |

- 173 583 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 84 Spektren von 66 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz      | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------|-------------|----------|
|                           | Acetylcystein | 20004543006 | 1        |
|                           | Acetylcystein | 22001099005 | 2        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 1011171701  | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 10230713    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 12299004    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 12299021    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 12299027    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 130702601   | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 15114007    | 2        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 15114013    | 2        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 16139802    | 2        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 16139808    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 16334006    | 7        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 16334007    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 17357305    | 3        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 18180402    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 18180405    | 3        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 18180409    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 18180412    | 3        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 18180421    | 1        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 192757006   | 4        |
| Caelo                     | Acetylcystein | 20004543009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylcystein | 18180412    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/sana | Acetylcystein | 181804      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylcystein | 16334006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylcystein | 18180412    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylcystein | 20004543004 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Acetylcystein | 20004543006      | 1        |
| EuRho                   | Acetylcystein | 2010011-02       | 2        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 120802601        | 2        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 12299010         | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1307026-01       | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1505011-01       | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1510016-01       | 3        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1610011-01       | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1610011-02       | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 180103701        | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1809026-01       | 2        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 1911003-02       | 5        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 192757006        | 1        |
| Euro OTC                | Acetylcystein | 2010011-01       | 1        |
| Fagron                  | Acetylcystein | 13A22N07         | 1        |
| Fagron                  | Acetylcystein | 14C28-B05-292386 | 1        |
| Fagron                  | Acetylcystein | 21D22-B04-213886 | 1        |
| Fargon                  | Acetylcystein | 20G17-F01-373416 | 3        |
| Farmalabor              | Acetylcystein | P1701913-003     | 1        |
| Gehe                    | Acetylcystein | 16139813         | 1        |
| phar                    | Acetylcystein | 1610011-02       | 1        |
| PharmaZell GmbH/Noweda  | Acetylcystein | 1911003-02       | 1        |
| Phoenix 06.06.2014      | Acetylcystein | 1208026-01       | 1        |
| Phoenix goettin         | Acetylcystein | 1208026-01       | 1        |
| Phönix                  | Acetylcystein | 1208026          | 1        |
| Sanacorp 07.03.2016 ... | Acetylcystein | 15114007         | 1        |
| Sanacorp                | Acetylcystein | 18180405         | 1        |

- 222078 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 265 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 660             | 0              | 173 583         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 84              | 0              | 222 078         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0909 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 92,8571 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21315     | 22228              | 15,37                     | 213,69                          |
| 21628     | 22469              | 12,40                     | 196,75                          |
| 22228     | 22228              | 0,00                      | 214,46                          |
| 22469     | 22469              | 0,00                      | 199,07                          |
| 22854     | 22854              | 0,00                      | 215,20                          |
| 22886     | 22228              | 13,57                     | 216,78                          |
| 26090     | 26090              | 0,00                      | 226,40                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Acetylsalicylsäure                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20449-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylosalicylicum; Acidum acetylsalicylicum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Acetylsalicylsäure      | 7     | 8     | 99    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Midazolamhydrochlorid      | 88,14                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dithranol                  | >50                    | 17,02                          |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 52,48                          |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 69,40                          |
| Benzoessäure               | >50                    | 79,93                          |
| Eosin gelblich             | >50                    | 252,87                         |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 357,71                         |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 683,56                         |
| Tannin                     | >50                    | 1569,01                        |

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

## Kalibrierproben

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

*Acetylsalicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 305 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 826 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 360 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 173098      | 23806     | 40       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 20003902006 | 25929     | 40       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 22000047    | 26011     | 40       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 23001248    | 26837     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylsalicylsäure | 1703010     | 23388     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Acetylsalicylsäure | 1805004     | 24120     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylsalicylsäure | 1805003     | 24127     | 40       |
| Euro OTC  | Acetylsalicylsäure | 2007003     | 25345     | 40       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 20003902006 | 25929SI   | 10       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 22000047    | 26011SI   | 10       |
| Caelo     | Acetylsalicylsäure | 23001248    | 26837SI   | 20       |

- 173 883 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 402 Spektren von 255 *Apo-Ident*-Kunden aus 102 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 99 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz           | Charge           | Spektren |
|---------------------|--------------------|------------------|----------|
|                     | Acetylsalicylsäure | 22000047016      | 2        |
| ACM                 | Acetylsalicylsäure | KNC2077J14       | 1        |
| ACM                 | Acetylsalicylsäure | KNC2152J13       | 1        |
| Alliance Healthcare | Acetylsalicylsäure | 18122605         | 1        |
| Anzag               | Acetylsalicylsäure | 20003902010      | 1        |
| Bombastus           | Acetylsalicylsäure | 1212005-01       | 1        |
| Bombastus           | Acetylsalicylsäure | 17023102         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 10099907         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 1061117/17023107 | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 1110417          | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 11257126         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212203         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212219         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212223         | 3        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212230         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212233         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212234         | 2        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 12212236         | 2        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13297511         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324101         | 2        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324105         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324109         | 3        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324116         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324118         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 13324119         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 14189603         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 14250101         | 2        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 15081301         | 3        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 15081304         | 1        |
| Caelo               | Acetylsalicylsäure | 15081308         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|--------------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15081310      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15122701      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15334902      | 4               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15334907      | 7               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15334910      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15334914      | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 15334917      | 4               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 160104202     | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 16131607      | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 170230107     | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17023102      | 11              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17023107      | 11              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17023108      | 4               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17023110      | 18              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17023111      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 1703010-02    | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 1703010-03    | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17309801      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 17329204      | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 1805004-02    | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18108303      | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18108306      | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18108311      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18122601      | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18122602      | 12              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18122605      | 16              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18122612      | 14              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 18122615      | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 1911166001    | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 191166001     | 13              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 191166003     | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 191166005     | 8               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 19116601      | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 19116602      | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 19116604      | 15              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 200003902006  | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902003   | 12              |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902004   | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902006   | 8               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902008   | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902010   | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 20003902013   | 6               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 2000392003    | 2               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 2000392006    | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 2000392010    | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 2003902010    | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 22000047006   | 3               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 22000047013   | 4               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 22000047016   | 4               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 301115        | 1               |
| Caelo                     | Acetylsalicylsäure | 54018122612   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 20003902013   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 22000047006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 20003902003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 19116604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166001     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Acetylsalicylsäure | 20003902003   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge           | Spektren |
|---------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 22000047016      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Acetylsalicylsäure | 191166001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Acetylsalicylsäure | 18122612         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 15334914         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 15334917         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 18108311         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 18122602         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 18122605         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 18122612         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 191166001        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 191166005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 19116604         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 20003902003      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 20003902006      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 20003902010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 22000047006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 22000047013      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Acetylsalicylsäure | 22000047016      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Acetylsalicylsäure | 19116604         | 1        |
| Calo                      | Acetylsalicylsäure | 15334902         | 1        |
| Cealo                     | Acetylsalicylsäure | 15334910         | 1        |
| EuRho                     | Acetylsalicylsäure | 1307024-01       | 2        |
| EuRho                     | Acetylsalicylsäure | 1407025-01       | 1        |
| EuRo Gehe                 | Acetylsalicylsäure | 147026-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure |                  | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1011015-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1107007-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1212005-01       | 3        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1307024-01       | 6        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1407025          | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1407025-01       | 17       |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1501046-01       | 5        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1601042-02       | 2        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1703010-03       | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1805004-01       | 3        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 1805004-02       | 3        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 18122602         | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 20030611-1       | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 2007003-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 2007003-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 3518A-01012      | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 4017Q-01012      | 1        |
| Euro OTC                  | Acetylsalicylsäure | 815A-01012       | 1        |
| Fagron                    | Acetylsalicylsäure | 14B10-B02-296841 | 1        |
| Gehe                      | Acetylsalicylsäure | 10365302         | 1        |
| GEHE                      | Acetylsalicylsäure | 17023110         | 1        |
| Gehe                      | Acetylsalicylsäure | 18122602         | 1        |
| Gehe                      | Acetylsalicylsäure | 18122605         | 2        |
| L12                       | Acetylsalicylsäure | 15334917         | 1        |
| Midas Göttingen           | Acetylsalicylsäure | 191166001        | 1        |
| Novacyl / Gehe            | Acetylsalicylsäure | 191166001        | 1        |
| Noweda                    | Acetylsalicylsäure | 10040403         | 1        |
| Noweda                    | Acetylsalicylsäure | 20003902006      | 1        |
| Noweda                    | Acetylsalicylsäure | 22000047018      | 1        |
| Phoenix/Cealo             | Acetylsalicylsäure | 17356301         | 1        |
| Phoenix                   | Acetylsalicylsäure | 13324107         | 1        |
| Phoenix                   | Acetylsalicylsäure | 19116604         | 1        |
| Phoenix                   | Acetylsalicylsäure | 22000047013      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz           | Charge     | Spektren |
|----------------------|--------------------|------------|----------|
| Phönix               | Acetylsalicylsäure | 13324114   | 1        |
| Phönix               | Acetylsalicylsäure | 191166005  | 1        |
| Sanacorp             | Acetylsalicylsäure | 1307024-01 | 1        |
| Sanacorp             | Acetylsalicylsäure | 13324109   | 1        |
| sanacorp             | Acetylsalicylsäure | 14250101   | 1        |
| Sanacorp             | Acetylsalicylsäure | 17329204   | 1        |
| Sanacorp             | Acetylsalicylsäure | 17329205   | 1        |
| Stadt Apo Geesthacht | Acetylsalicylsäure |            | 1        |

- 221 760 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 210 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 305             | 0              | 148 826         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 360             | 0              | 173 883         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 383             | 19             | 221 760         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0328 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,2736 % (> 94,5274 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21383     | 22377                  | 12,40                        | 118,16                             |
| 21597     | 22377                  | 13,56                        | 116,89                             |
| 21637     | 22377                  | 22,14                        | 119,36                             |
| 22377     | 22377                  | 0,00                         | 118,79                             |
| 22820     | 22820                  | 0,00                         | 117,44                             |
| 22949     | 22377                  | 10,74                        | 115,84                             |
| 23064     | 23064                  | 0,00                         | 117,59                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Aciclovir</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21677-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Aciclovir; Aciclovirum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Aciclovir               | 4     | 3     | 24    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 85,82                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

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

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

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

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Aciclovir | 15A15-B10-323362 | 22938     | 40       |
| Fagron    | Aciclovir | 18I18-B04-356027 | 24570     | 40       |
| Fagron    | Aciclovir | 22A15-B02-222370 | 26290     | 40       |
| Fagron    | Aciclovir | 15A15-B10-323362 | 22939     | 40       |
| Fagron    | Aciclovir | 22A15-B02-222370 | 26290SI   | 20       |

- 174063 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 46 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
|           | Aciclovir | F02-3709204       | 1        |
| Caelo     | Aciclovir | 18118-B04-355420  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 13B04-B40-288651  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 146501524         | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 14g07-b05-296462  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 15A15-B10-307743  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 15A15-B10-315379  | 13       |
| Fagron    | Aciclovir | 15A15-B10-323362  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 15AS15-B10-307743 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Aciclovir | 16GK09-B05-332754 | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 16K09-B05-328196  | 4        |
| Fagron    | Aciclovir | 17G11-B01-339460  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 17G11-B01-342081  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 18/18-B04-358573  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 18/18-B24-358573  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 18I18-B04-355420  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 18I18-B04-358573  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19/17-F02         | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19/17-F02-366256  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19I17-F02-366255  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19I17-F02-366256  | 2        |
| Fagron    | Aciclovir | 19i17-F02-367853  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19I17-F02-367853  | 2        |
| Fagron    | Aciclovir | 19I17-F02-366256  | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | 19I17-F02         | 1        |
| Fagron    | Aciclovir | ACV1019008        | 3        |
| Fagron    | Aciclovir | ACV1116001        | 1        |

- 222 116 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 281 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 45              | 1              | 222 116         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,8261 % (> 91,3043 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21677     | 21677              | 0,00                      | 201,56                          |
| 21761     | 21677              | 7,30                      | 198,68                          |
| 21831     | 21677              | 17,72                     | 200,14                          |
| 25064     | 21677              | 14,73                     | 197,42                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Aescin, wasserlöslich                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20377-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Aescin, wasserlöslich; Aescinum solubile

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 14](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 51,91                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Mometasonfuroat                         | >50                    | 70,61                          |
| Hydrocortison                           | >50                    | 92,96                          |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig   | >50                    | 110,22                         |
| Atropinsulfat                           | >50                    | 128,72                         |
| Chinolingelb                            | >50                    | 182,03                         |
| Thalidomid                              | >50                    | 197,68                         |
| Kaliumsorbat                            | >50                    | 258,29                         |
| Saccharin-Natrium                       | >50                    | 287,20                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                  | >50                    | 404,25                         |
| Propranololhydrochlorid                 | >50                    | 537,36                         |
| Phenytoin                               | >50                    | 843,63                         |

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

### Kalibrierproben

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

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



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 821 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

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

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

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 148 821         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21237     | 21238                  | 6,88                         | 112,73                             |
| 21238     | 21238                  | 0,00                         | 106,99                             |
| 21838     | 21838                  | 0,00                         | 126,70                             |
| 22610     | 22610                  | 0,00                         | 116,79                             |
| 22684     | 22684                  | 0,00                         | 121,64                             |
| 25410     | 25410                  | 0,00                         | 117,76                             |
| 25707     | 25707                  | 0,00                         | 128,43                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alanin**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **23776-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Alanin; Alaninum; L-Alanin

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Alanin                  | 3     | 1     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Alanin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 71,28                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Alanin   | 1710009          | 23776     | 40       | 20171018*  |
| Euro OTC  | Alanin   | 2008025          | 25396     | 40       | 20200910*  |
| Fagron    | Alanin   | 23F28-B02-230972 | 26905     | 40       | 20230721   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Alanin   | 1601033-01       | 23905                | 40       |
| Fagron    | Alanin   | 23F28-B02-230972 | 26905SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

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

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

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

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

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Euro OTC  | Alanin   | 2008025-01 | 2        |

- 222 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 174 183         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 222 160         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9903 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23776     | 23776                  | 0,00                         | 174,24                             |
| 25396     | 25396                  | 0,00                         | 157,21                             |
| 26905     | 25396                  | 16,96                        | 167,52                             |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Albendazol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 21596-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Albendazol; Albendazolum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Albendazol              | 6     | 3     | 14    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 167,01                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Albendazol | 2208010          | 26263     | 40       | 20220831*          |
| Euro OTC  | Albendazol | 2208010          | 26263SI   | 20       | 20220831*          |
| Fagron    | Albendazol | 12J25-B40-293217 | 21596     | 45       | AR-15-FG-002571-01 |
| Fagron    | Albendazol | 16B04-B06-329519 | 23017     | 40       | 20160302           |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-351586 | 24578     | 40       | 20180625           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Albendazol | 20B27-F01-373154 | 25714     | 40       | 20200901   |
| Fagron    | Albendazol | 22B26-B05-219216 | 26174     | 40       | 20220602   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 265 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 866 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41-299704 | 21730                | 60       |
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41-314321 | 22940                | 40       |
| Fagron    | Albendazol | 16B04-B06-322057 | 22968                | 40       |
| Fagron    | Albendazol | 22B26-B05-219216 | 26174SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

- 28 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41        | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41-305249 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 14B05B41-312959  | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41-312959 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 14b05-b41-314321 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 14B05-B41-314321 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 16B04-B06-322055 | 2        |
| Fagron    | Albendazol | 16B04-B06-329519 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 16B04-B06-337998 | 2        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04        | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-350057 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-351584 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-351585 | 3        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-351586 | 4        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04-357034 | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 18C21-B04x3      | 1        |
| Fagron    | Albendazol | 20B27-F01-373151 | 5        |

- 222 134 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 291 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 265             | 0              | 148 866         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 28              | 0              | 222 134         |

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

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7358 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 78,5714 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21596     | 21596              | 0,00                      | 283,01                          |
| 23017     | 26263              | 16,82                     | 297,59                          |
| 24578     | 26263              | 13,40                     | 301,64                          |
| 25714     | 26263              | 12,49                     | 303,97                          |
| 26174     | 26263              | 9,17                      | 304,09                          |
| 26263     | 26263              | 0,00                      | 304,90                          |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Alfatradiol**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20292-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatradiolum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Alfatradiol             | 10    | 16    | 249   |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat        | 81,72                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Capsaicin                 | >50                    | 57,83                          |
| Levocarnitin              | >50                    | 123,64                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 132,58                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 141,99                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 153,93                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 209,46                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 223,92                         |
| Tetracain                 | >50                    | 236,24                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 265,99                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 438,29                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 461,58                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 581,19                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 594,79                         |
| Valin                     | >50                    | 650,41                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 781,84                         |
| Amifampridin              | >50                    | 1489,38                        |
| Triclosan                 | >50                    | 1630,74                        |
| Saccharose                | >50                    | 1975,19                        |

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

## Kalibrierproben

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

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

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 810 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 321 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 1494 Spektren von 37 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

| Lieferant    | Substanz    | Charge             | Proben-ID            | Spektren |
|--------------|-------------|--------------------|----------------------|----------|
| Caelo        | Alfatradiol | 161804             | 23354                | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 191598             | 24738                | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 22000052006        | 26740                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 1902020            | 24621                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2002017            | 25118                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2006005            | 25473                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2103003            | 25689                | 50       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2201003            | 25948                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2301040            | 26601                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305010            | 26755                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305011            | 26756                | 30       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305012            | 26757                | 30       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305013            | 26758                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305014            | 26759                | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2310012            | 26998                | 40       |
| Fagron       | Alfatradiol | 22I06-B02-222372   | 26390                | 40       |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-16-I-62P2985A | 22935SI <sup>†</sup> | 40       |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-18-I-68P3620A | 24662SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 13201601           | 21477SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo        | Alfatradiol | 161804             | 23354SI              | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 191598             | 24738SI              | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 191599             | 24747SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo        | Alfatradiol | 22000052006        | 26740SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 1902020            | 24621SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2002017            | 25118SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2006005            | 25473SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2103003            | 25689SI              | 50       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2201003            | 25948SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2301040            | 26601SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305010            | 26755SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305011            | 26756SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305012            | 26757SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305013            | 26758SI              | 34       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2305014            | 26759SI              | 40       |
| Euro OTC     | Alfatradiol | 2310012            | 26998SI              | 40       |
| Fagron       | Alfatradiol | 15J27-B08-323877   | 22933SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron       | Alfatradiol | 22I06-B02-222372   | 26390SI              | 40       |

- 172 749 Spektren aus insgesamt 3446 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 902 Spektren von 419 *Apo-Ident*-Kunden aus 258 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 249 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

| Lieferant    | Substanz    | Charge                | Spektren |
|--------------|-------------|-----------------------|----------|
|              | Alfatradiol | 21D20-F06-379263      | 1        |
|              | Alfatradiol | 22000052001           | 2        |
|              | Alfatradiol | 2200052001            | 1        |
|              | Alfatradiol | 22A10-F02-381369      | 1        |
|              | Alfatradiol | 2301040-01            | 1        |
| Alliance     | Alfatradiol | 19159803              | 1        |
| Anzag / Gehe | Alfatradiol | 14C20-B02-294943      | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 1617M-03305           | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 18C23-B05-352725      | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 2019Q-03305           | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 2818A-03305           | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 33-16-I-62P2985A      | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | 33-18-I-68P3620A      | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP1404001-01A         | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP1404001-01-A        | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP1504015-01A         | 6        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP21-16-II-14P4511    | 2        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP21-16II-14P4511A    | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP21-16-II-14P4511A   | 9        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | ap21161114p4511a      | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33_16_I_62P2985A    | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP3316I42P2945A       | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-16-I-42P2945A    | 4        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP3316I62P2985A       | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-16-I-62P2985A    | 4        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-18-I68P3620A     | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP33-18-I-68P3620A    | 6        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP35_17_II_85P3624A   | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP35-17-II-85P3524A   | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP35-17-II-85P3624    | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP35-17-II-85P3624-1A | 2        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | ap35-17-II-85P3624A   | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP35-17-II-85P3624A   | 4        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP5100461A            | 2        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP5104925A            | 6        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | AP514925A             | 1        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | APXP103DAA            | 2        |
| Audor Pharma | Alfatradiol | APXPC0071A            | 2        |
| Bombastus    | Alfatradiol | 16G05-B01-335789      | 1        |
| cae          | Alfatradiol | 20002390006           | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 10319904              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 10319909              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 11061001              | 2        |
| Caelo        | Alfatradiol | 11061004              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 11061005              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 111161607             | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 11161805              | 4        |
| Caelo        | Alfatradiol | 11161807              | 3        |
| Caelo        | Alfatradiol | 12164201              | 4        |
| Caelo        | Alfatradiol | 12164207              | 7        |
| Caelo        | Alfatradiol | 12H29-N05             | 2        |
| Caelo        | Alfatradiol | 13130805              | 5        |
| Caelo        | Alfatradiol | 13130806              | 2        |
| Caelo        | Alfatradiol | 13130808              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 13201605              | 2        |
| Caelo        | Alfatradiol | 14037904              | 3        |
| Caelo        | Alfatradiol | 14130104              | 1        |
| Caelo        | Alfatradiol | 14139102              | 3        |
| Caelo        | Alfatradiol | 14139103              | 6        |
| Caelo        | Alfatradiol | 14139104              | 14       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Caelo     | Alfatradiol | 14139105         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14318502         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14318509         | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14318511         | 3        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14318512         | 3        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14318514         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14C20-B02-294943 | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14C20-B02-294944 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 14I22-B30-302019 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 15356801         | 16       |
| Caelo     | Alfatradiol | 15356804         | 8        |
| Caelo     | Alfatradiol | 1536801          | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 15380001         | 9        |
| Caelo     | Alfatradiol | 15G07-B01-310227 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 15G07-B01-311881 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087501         | 12       |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087502         | 7        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087504         | 22       |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087507         | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087510         | 5        |
| Caelo     | Alfatradiol | 160875105728     | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087511         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16087512         | 9        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180406         | 4        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180408         | 7        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180409         | 19       |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180412         | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180413         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16180415         | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16G05-B01-335789 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16G05-B01-337353 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 16G-B01-328254   | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 17G03-B11-341398 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 18180409         | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 18C23-B05-354802 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 19159801         | 4        |
| Caelo     | Alfatradiol | 19159802         | 5        |
| Caelo     | Alfatradiol | 19159803         | 10       |
| Caelo     | Alfatradiol | 19159804         | 20       |
| Caelo     | Alfatradiol | 19159805         | 6        |
| Caelo     | Alfatradiol | 191599002        | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 191599003        | 10       |
| Caelo     | Alfatradiol | 191599005        | 7        |
| Caelo     | Alfatradiol | 19A24-B03-360709 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 19K06-F04        | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20002390001      | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20002390003      | 11       |
| Caelo     | Alfatradiol | 20002390006      | 13       |
| Caelo     | Alfatradiol | 20004170001      | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20004170003      | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20004170004      | 8        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20004170006      | 6        |
| Caelo     | Alfatradiol | 20004170009      | 5        |
| Caelo     | Alfatradiol | 2000417001       | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 2000417004       | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 2061504          | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 21D20-F06-378303 | 1        |
| Caelo     | Alfatradiol | 220000053005     | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 220000052001     | 2        |
| Caelo     | Alfatradiol | 220000052002     | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge             | Spektren |
|---------------------------|-------------|--------------------|----------|
| Caelo                     | Alfatradiol | 22000053003        | 2        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 22000053004        | 3        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 22000053005        | 12       |
| Caelo                     | Alfatradiol | 2830               | 1        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 4318512            | 1        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 5051406            | 1        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 5107516            | 1        |
| Caelo                     | Alfatradiol | 511211             | 1        |
| Caeol/Noweda              | Alfatradiol | 16180410           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 19159803           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 20002390004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 20002390003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Alfatradiol | 20002390004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/all  | Alfatradiol | 191599003          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Alfatradiol | 20002390006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Alfatradiol | 22000052002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 20004170006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Alfatradiol | 22000052002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 19159804           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 20F18-F01-372920   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/P    | Alfatradiol | 19159801           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 191599005          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Alfatradiol | 19159803           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 19159805           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 20004170004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Alfatradiol | 22000053005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 16087512           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 16180407           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 16180408           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 16180409           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 16180413           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 19159801           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 19159803           | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 19159804           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 19159805           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 191599002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 191599003          | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 191599005          | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20002390003        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20002390004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20002390006        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20004170001        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20004170004        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20004170006        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 20004170009        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 22000052002        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 22000052003        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 22000053003        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 22000053004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | 22000053005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Alfatradiol | AP33-18-I-68P3620A | 1        |
| Caesar & Loretz/Sanacorp  | Alfatradiol | 16180409           | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH    | Alfatradiol | 16087502           | 1        |
| Caesar&Lorenz/Phoenix     | Alfatradiol | 16087502           | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Alfatradiol | 12164207           | 1        |
| Caesar/Lorenz             | Alfatradiol | 11061001           | 1        |
| carlo                     | Alfatradiol | 10319903           | 1        |
| Chiracon GmbH             | Alfatradiol | AP35-17-II-85P3624 | 1        |
| Chiracon/Phoenix          | Alfatradiol | 35-19-I-14P3693    | 1        |
| Euro OTC                  | Alfatradiol | 121696             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 1404001-01          | 2               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 1404001-02          | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 15356804            | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 160301901           | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 16180410            | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 2002017-01          | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 200201702           | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 2006005-01          | 2               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 2103003-01          | 6               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 2201003-01          | 5               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | 2209016-01          | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | AP21-16-II-14P4511A | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | AP33-16-I-62P2985A  | 1               |
| Euro OTC         | Alfatradiol     | AP33-16-1-62P2985A  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     |                     | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 11B07-N05           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 11D07-N19           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 11G22-N11           | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 11k25-N01           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 11K25-N01           | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 12D19-N03           | 6               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 12H29-N05           | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 12J27-B08-314546    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 12L19-N08           | 9               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 12L19-No8           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13201605            | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 1372918             | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13G19-N06           | 19              |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13G19-N06           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13G19-N09           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13G19-No6           | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13L30B32            | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13L30-B32           | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13L30-B32-290739    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13L30B32-290741     | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13130b32290742      | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 13L30-B32-290742    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14/22-B30-302017    | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14722-B30-302018    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14C20-B02-294943    | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14C20-B02-294944    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14G07-B99           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14G07-B99-294942    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14G07-B99-294945    | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 14I22-B30           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15G07-B01           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15G07-B01-310227    | 5               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15G07-B01-310228    | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15G07-B01-310229    | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15G07-B01-311881    | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27-B08           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27-B08-314546    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27B08318164      | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27-B08-318164    | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27-B08-318783    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 15J27-B08-321786    | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-801           | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16g05-b01-324614    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-324614    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-325108    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-326866  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-328254  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-332379  | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-334055  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-335789  | 7               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-337352  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-337353  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-B01-332379  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 16G05-N01-335789  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11         | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11_348862  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-341398  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-341399  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-345093  | 5               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-346962  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-348862  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 17G03-B11-348863  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05         | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05_350996  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05_354802  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-350996  | 4               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-352724  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-352725  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-354802  | 9               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-356316  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 18C23-B05-4802    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19A24-B003360712  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19A24-B03         | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19A24-B03_360710  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19A24-B03-360709  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19A24-B03-360710  | 13              |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19AB03360709      | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19K06-F04         | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19K06F04366005    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19K06-F04-366005  | 10              |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19K06-F04-366006  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 19K06-F04-366007  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20122-F02-374255  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20122-F02-374256  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F18-F01         | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F18F01372918    | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F18-F01-372918  | 15              |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F18-F01372920   | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F18-F01-372920  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20F8-FD1          | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20I22-F02-374255  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 20I22-F02-374256  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20_F06_379262  | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F036-379262 | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06         | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20F06378303    | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-378303  | 6               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-378305  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-378306  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-378476  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21d20f06379262    | 1               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-379262  | 10              |
| Fagron           | Alfatradiol     | 21D20-F06-379263  | 2               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 22A10-F02-381369  | 3               |
| Fagron           | Alfatradiol     | 22A10-F02-381421  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron                      | Alfatradiol | 23E15-B08-224470  | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 2735              | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 324614            | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 5102432           | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 5111184           | 2        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 5115018           | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 5119507           | 4        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 5122243           | 6        |
| Fagron                      | Alfatradiol | 9011904           | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | F01-3729103       | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | F04-3660005       | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | F04-3660006       | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | F0637926002       | 1        |
| Fagron                      | Alfatradiol | XP101UT           | 1        |
| Fargon/AHD                  | Alfatradiol | 17G03-B11         | 1        |
| Fargon/Kehr                 | Alfatradiol | 16G05-B01-332379  | 1        |
| Fargon                      | Alfatradiol | 21D20-F06-379262  | 1        |
| Fgron / Alliance Healthc.   | Alfatradiol | 16G05-B01-328254  | 1        |
| Fiebig/Farago               | Alfatradiol | 19A24-B03-360709  | 1        |
| fragon/phonix               | Alfatradiol | 17G03-B11-341399  | 1        |
| Gatt-Koller                 | Alfatradiol | 180077661         | 1        |
| Gatt-Koller                 | Alfatradiol | 1803210           | 2        |
| Gehe/Fragron                | Alfatradiol | 5111184           | 2        |
| Gehe                        | Alfatradiol | 16087501          | 1        |
| GEHE                        | Alfatradiol | 16087512          | 1        |
| Gehe                        | Alfatradiol | 19159801          | 1        |
| Gehe                        | Alfatradiol | 22000053007       | 1        |
| gepepharm/Phoenix           | Alfatradiol | 19054203          | 2        |
| Kehr                        | Alfatradiol | 18C23-B05-350996  | 1        |
| Kehr                        | Alfatradiol | 19K06-F04-3660055 | 1        |
| Kwizda                      | Alfatradiol | 529068            | 1        |
| Noweda am 10.08.2018        | Alfatradiol | 16087510          | 1        |
| Noweda/Fragron              | Alfatradiol | 16G05-B01-332379  | 1        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 16G05-B01-324614  | 2        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 19159803          | 1        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 21D20-F06-378303  | 1        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 22000053007       | 1        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 22A10-F02-381369  | 1        |
| Noweda                      | Alfatradiol | 2301040-01        | 1        |
| Phönix                      | Alfatradiol | 15356801          | 1        |
| Phönix                      | Alfatradiol | 21D20-F06-378305  | 1        |
| Phönix                      | Alfatradiol | 33-18-1-68P3620A  | 1        |
| Phönix                      | Alfatradiol | APXPC0071A        | 1        |
| Phönix                      | Alfatradiol | B05-3509906       | 1        |
| Proquina / Gehe             | Alfatradiol | 15356801          | 1        |
| Proquina / Gehe             | Alfatradiol | 19A24-B03-360711  | 1        |
| Proquina / Gehe             | Alfatradiol | 5122243           | 1        |
| Proquina / Gehe             | Alfatradiol | 6882478           | 1        |
| Proquina / Gehe             | Alfatradiol | F04-3660006       | 1        |
| Proquina / Sanacorp         | Alfatradiol | F04-3660005       | 1        |
| Sanacorp, 39,57EUR, 27.1.17 | Alfatradiol | 700670-0011       | 1        |
| Sanacorp                    | Alfatradiol | 13201605          | 1        |
| Sanacorp                    | Alfatradiol | 15356804          | 1        |
| Sanacorp                    | Alfatradiol | 19159802          | 2        |
| Sanacorp                    | Alfatradiol | 2103003-01        | 1        |
| Sanacorp                    | Alfatradiol | 21D20-F06-379262  | 1        |
| Shandong Northwest M...     | Alfatradiol | AEC160522         | 1        |
| Shandong northwest m...     | Alfatradiol | AEC151211         | 1        |
| VDL 1.7.14;40.30 euro       | Alfatradiol | 13G19-N06         | 1        |

- 221 260 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 054 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 810             | 0              | 148 321         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1494            | 0              | 172 749         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 891             | 11             | 221 260         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2593 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5984 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,7805 % (> 98,4479 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20940     | 20940              | 0,00                      | 114,38                          |
| 21476     | 22511              | 21,92                     | 124,16                          |
| 21477     | 22511              | 24,61                     | 123,63                          |
| 21714     | 21714              | 0,00                      | 120,83                          |
| 22511     | 22511              | 0,00                      | 118,47                          |
| 22933     | 22511              | 9,58                      | 118,87                          |
| 22934     | 22511              | 4,97                      | 118,26                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22935     | 25553                  | 9,29                         | 129,92                             |
| 24662     | 24747                  | 39,39                        | 126,58                             |
| 24747     | 24747                  | 0,00                         | 127,25                             |
| 25553     | 25553                  | 0,00                         | 129,04                             |
| 25561     | 25561                  | 0,00                         | 127,57                             |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Allantoin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20079-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Allantoin               | 7     | 6     | 121   |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 110,71                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

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

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Allantoin | 181586   | 24235     | 40       |
| Caelo     | Allantoin | 191828   | 24894     | 40       |
| Caelo     | Allantoin | 21003135 | 25848     | 50       |
| Euro OTC  | Allantoin | 1811006  | 24344     | 40       |
| Euro OTC  | Allantoin | 2101022  | 25593     | 40       |
| Euro OTC  | Allantoin | 2212010  | 26511     | 40       |
| Euro OTC  | Allantoin | 2212010  | 26511SI   | 20       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 553 Spektren von 250 *Apo-Ident*-Kunden aus 124 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 121 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz  | Charge      | Spektren |
|------------------------|-----------|-------------|----------|
|                        | Allantoin | 20004526005 | 1        |
| ACM Herba              | Allantoin | 22J00443    | 1        |
| AHD                    | Allantoin | 1609012-01  | 1        |
| Anzag;18.03.15;2,76EUR | Allantoin | 14247602    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 10064008    | 4        |
| Caelo                  | Allantoin | 10064012    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 10064015    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 10318305    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 10318312    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 10318313    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 1113E-01087 | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 11247504    | 5        |
| Caelo                  | Allantoin | 11247510    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 11247511    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 121127      | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 1225101     | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 12251501    | 4        |
| Caelo                  | Allantoin | 12251502    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 12251505    | 7        |
| Caelo                  | Allantoin | 12251510    | 9        |
| Caelo                  | Allantoin | 12251511    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374401    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374403    | 8        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374404    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374407    | 4        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374408    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374409    | 15       |
| Caelo                  | Allantoin | 12374414    | 8        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374415    | 10       |
| Caelo                  | Allantoin | 12374417    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374418    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374422    | 9        |
| Caelo                  | Allantoin | 12374423    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 1251505     | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 140512      | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 1406011-05  | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 14247602    | 6        |
| Caelo                  | Allantoin | 14247609    | 10       |
| Caelo                  | Allantoin | 14247610    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 1522000     | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 152200012   | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220004    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220005    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220006    | 17       |
| Caelo                  | Allantoin | 15220007    | 4        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220008    | 11       |
| Caelo                  | Allantoin | 15220010    | 3        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220011    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 15220012    | 11       |
| Caelo                  | Allantoin | 1522008     | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 15275302    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 15275304    | 3        |
| Caelo                  | Allantoin | 15275305    | 3        |
| Caelo                  | Allantoin | 15275312    | 8        |
| Caelo                  | Allantoin | 16228903    | 13       |
| Caelo                  | Allantoin | 16228904    | 1        |
| Caelo                  | Allantoin | 16228906    | 17       |
| Caelo                  | Allantoin | 16228913    | 2        |
| Caelo                  | Allantoin | 16228914    | 3        |
| Caelo                  | Allantoin | 16228915    | 28       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caelo                   | Allantoin | 17355901    | 2        |
| Caelo                   | Allantoin | 17355903    | 20       |
| Caelo                   | Allantoin | 17355904    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 17355905    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 1811006-01  | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 18158602    | 12       |
| Caelo                   | Allantoin | 18158604    | 12       |
| Caelo                   | Allantoin | 18158605    | 4        |
| Caelo                   | Allantoin | 18158606    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 18158613    | 3        |
| Caelo                   | Allantoin | 1918202     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 191828002   | 2        |
| Caelo                   | Allantoin | 19182802    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 19182803    | 7        |
| Caelo                   | Allantoin | 20002009004 | 7        |
| Caelo                   | Allantoin | 20004518002 | 3        |
| Caelo                   | Allantoin | 20004518003 | 7        |
| Caelo                   | Allantoin | 20004526003 | 7        |
| Caelo                   | Allantoin | 20004526005 | 3        |
| Caelo                   | Allantoin | 20004526006 | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 2004526005  | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 20071202    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 20140612-15 | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 21003135003 | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 21003135007 | 4        |
| Caelo                   | Allantoin | 2100315007  | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 2264594     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 2713431     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 2713448     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 28101702    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 4247602     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 5051402     | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 81542099    | 1        |
| Caelo                   | Allantoin | 81542358    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 17355905    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 191828002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 18158605    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 191828002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 20002009004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 18158604    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 20002009004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Allantoin | 18158604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12251505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12251510    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12374403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12374409    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12374415    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 12374416    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 14247602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 18158602    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 18158604    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 18158605    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 18158613    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 191828002   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 19182803    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 20004518002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 20004518003 | 1        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Allantoin | 20004526005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Allantoin | 21003135007 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Allantoin | 17355903    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz         | Allantoin       | 16228906         | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH      | Allantoin       | 12374409         | 1               |
| Caeser / Gehe           | Allantoin       | 15220007         | 1               |
| Cealo/Phönix            | Allantoin       | 18158602         | 1               |
| celo/Jenne              | Allantoin       | 12374403         | 1               |
| Deretil SA / Allianc... | Allantoin       | 2101022-01       | 1               |
| DSM Nutritional Prod... | Allantoin       | 12251505         | 1               |
| EuRho / Phoenix         | Allantoin       | 1406011-03       | 1               |
| EuRho                   | Allantoin       | 1406011-04       | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 140104601        | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1401046-01       | 3               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1406011          | 2               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1406011-01       | 7               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1406011-02       | 3               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 140601103        | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1406011-04       | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1406011-05       | 3               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 15220008         | 2               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1609012-01       | 10              |
| Euro OTC                | Allantoin       | 160901202        | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1609012-02       | 3               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1609012-03       | 2               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 16228915         | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 18110006-01      | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1811006          | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1811006-01       | 11              |
| Euro OTC                | Allantoin       | 181100602        | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1811006-02       | 11              |
| Euro OTC                | Allantoin       | 1811006-03       | 8               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 2101022-01       | 6               |
| Euro OTC                | Allantoin       | 5024-000077      | 1               |
| Euro OTC                | Allantoin       | K93504015        | 1               |
| Fagron                  | Allantoin       | 11J11-N11        | 3               |
| Fagron                  | Allantoin       | 12B09-N09        | 1               |
| Fagron                  | Allantoin       | 12C30-N04        | 1               |
| Fagron                  | Allantoin       | 13A21-N07        | 3               |
| Fagron                  | Allantoin       | 13G16-N07        | 6               |
| Fagron                  | Allantoin       | 13I03-B05-289430 | 1               |
| Fagron                  | Allantoin       | 16228905         | 2               |
| Fagron                  | Allantoin       | 5011E-01087      | 1               |
| Fargron/AHD             | Allantoin       | 13G16-N07        | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 12251510         | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 14247603         | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 15220008         | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 15220012         | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 1609012-02       | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 17355903         | 1               |
| Gehe                    | Allantoin       | 1811006-02       | 1               |
| Herba Chemosan          | Allantoin       | 22J0D443         | 1               |
| Ichthyol-Gesellschaft   | Allantoin       | 16228915         | 1               |
| Kehr                    | Allantoin       | 15220008         | 1               |
| Krieger/Hedinger        | Allantoin       | 15220006         | 1               |
| Merck                   | Allantoin       | 1406011-05       | 1               |
| Merck                   | Allantoin       | 160901201        | 1               |
| Merck                   | Allantoin       | 1609012-01       | 1               |
| Noweda                  | Allantoin       | 1609012-01       | 1               |
| Noweda                  | Allantoin       | 16228915         | 1               |
| Phoenix 08.10.14        | Allantoin       | 1401046-01       | 1               |
| Sanacorp                | Allantoin       | 12251501         | 1               |
| Sanacorp                | Allantoin       | 12251510         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz  | Charge     | Spektren |
|--------------|-----------|------------|----------|
| Sanacorp     | Allantoin | 12374409   | 2        |
| Sanacorp     | Allantoin | 12374422   | 1        |
| Sanacorp     | Allantoin | 15275312   | 1        |
| Sanacorp     | Allantoin | 1811006-02 | 1        |
| Sanacorp     | Allantoin | K93504015  | 1        |
| Spinnrad     | Allantoin | 1217503012 | 1        |
| VDL 17.10.14 | Allantoin | 12374415   | 1        |

- 221 609 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 184 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 551             | 2              | 221 609         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,6383 % (> 99,0958 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21216     | 22756                  | 9,99                         | 284,05                             |
| 21625     | 22750                  | 9,93                         | 284,51                             |
| 22750     | 22750                  | 0,00                         | 279,20                             |
| 22756     | 22756                  | 0,00                         | 272,83                             |
| 22810     | 22750                  | 6,03                         | 274,43                             |
| 23629     | 23629                  | 0,00                         | 270,08                             |
| 23635     | 23635                  | 0,00                         | 271,78                             |
| 24095     | 22750                  | 6,30                         | 277,55                             |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Allopurinol                                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22243-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Allopurinol; Allopurinolum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Allopurinol             | 4     | 2     | 15    |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 112,74                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-307746 | 22243     | 60       | AR-16-FG-004367-01 |
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-315557 | 22345     | 60       | 20140611           |
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-307746 | 22836     | 40       | 20140611           |
| Fagron    | Allopurinol | 22H29-B06-223774 | 26450     | 40       | 20220930           |
| Fagron    | Allopurinol | 23D12-B06-228657 | 26818     | 40       | 20230510           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

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

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

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

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-330859 | 23523                | 40       |
| Fagron    | Allopurinol | 18E23-B02-357777 | 24577                | 40       |
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-330859 | 23526                | 40       |
| Fagron    | Allopurinol | 22H29-B06-223774 | 26450SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Allopurinol | 23D12-B06-228657 | 26818SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174083 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

| Lieferant            | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Allopurinol | 18E23-B02-350905 | 1        |
| Fagron               | Allopurinol | 14E15-B05_315557 | 1        |
| Fagron               | Allopurinol | 14E15-B05-315557 | 14       |
| Fagron               | Allopurinol | 14E15B05-320787  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-320787 | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B05-337862 | 4        |
| Fagron    | Allopurinol | 14E15-B08        | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 18E23-B02        | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 18E23-B02-350905 | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 18E23-B02-357777 | 3        |
| Fagron    | Allopurinol | 190261502        | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 19061206         | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 200250306        | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | 200803107        | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | B02-3509005      | 1        |
| Fagron    | Allopurinol | B02-3616000      | 1        |
| Phönix    | Allopurinol | 200612506        | 1        |

- 222 127 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 293 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 35              | 0              | 222 127         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 82,8571 %) |

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

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

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



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22243     | 22243              | 0,00                      | 188,99                          |
| 22345     | 22243              | 3,51                      | 191,11                          |
| 22836     | 22243              | 4,08                      | 192,28                          |
| 26450     | 22243              | 8,29                      | 192,37                          |
| 26818     | 22243              | 14,99                     | 192,61                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat</b>                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20433-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

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

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------------|-------|-------|-------|
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | 9     | 7     | 18    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat     | 76,45                  | 46,54                          |
| :                      | :                      | :                              |
| Bacitracin             | >50                    | 21,20                          |
| Nystatin               | >50                    | 28,01                          |
| Amphotericin B         | >50                    | 38,70                          |
| Colistinsulfat         | >50                    | 50,55                          |
| Selenhefe              | >50                    | 54,15                          |
| Cyanocobalamin         | >50                    | 63,09                          |
| Estriol                | >50                    | 63,34                          |
| Estradiol-Hemihydrat   | >50                    | 65,08                          |
| Riboflavin             | >50                    | 75,05                          |
| Calciumglycerophosphat | >50                    | 92,11                          |
| Triamcinolon           | >50                    | 97,01                          |
| Carmellose-Natrium     | >50                    | 115,81                         |
| Calciumpantothenat     | >50                    | 134,55                         |
| Gelatine, weiß         | >50                    | 146,94                         |
| Methylcobalamin        | >50                    | 168,00                         |
| Natriumhyaluronat      | >50                    | 174,61                         |
| Scopolaminhydrobromid  | >50                    | 200,56                         |
| Tosylchloramid-Natrium | >50                    | 208,80                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 208,82                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 230,24                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 234,60                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 316,74                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 321,63                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 375,43                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 426,85                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 505,13                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 540,56                         |
| Fructose                                 | >50                    | 719,60                         |

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

### Kalibrierproben

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

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

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003          | 23424     | 40       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1810024          | 24309     | 40       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2106013          | 25780     | 50       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2111015          | 25889     | 50       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2207013          | 26279     | 40       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2309007          | 26929     | 40       |
| Fagron    | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 16H30-B05-326792 | 22948     | 40       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2111015          | 25889SI   | 10       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2207013          | 26279SI   | 20       |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2309007          | 26929SI   | 20       |

- 173 893 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 32 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------|----------|
| Bombastus | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1507001-02 | 1        |
| Caelo     | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003-01 | 1        |
| EuRho     | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1810024-01 | 1        |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1110021-02 | 2        |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1507001-01 | 2        |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 160304602  | 1        |
| Euro OTC  | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1603046-02 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|---------------|------------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 170500301        | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003-02       | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003-04       | 2        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 181002401        | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1810024-01       | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 190033-01        | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 190703302        | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 200502201        | 1        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2005022-01       | 5        |
| Euro OTC      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 2106013-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 150700101        | 1        |
| Fagron        | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 13H30-B02-287169 | 1        |
| Fagron        | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 16H30-B05-326792 | 1        |
| Kehr          | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003-03       | 2        |
| Sanacorp      | alpha-Tocopherolacetat-Tr... | 1705003-03       | 1        |

- 222 130 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 289 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 350             | 0              | 173 893         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 32              | 0              | 222 130         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2857 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 81,2500 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20907     | 21680              | 6,93                      | 117,55                          |
| 21609     | 21609              | 0,00                      | 118,10                          |
| 21680     | 21680              | 0,00                      | 121,14                          |
| 21842     | 21842              | 0,00                      | 119,97                          |
| 21959     | 21680              | 11,30                     | 133,29                          |
| 22543     | 22543              | 0,00                      | 124,85                          |
| 24841     | 24841              | 0,00                      | 144,14                          |
| 25277     | 25277              | 0,00                      | 128,58                          |
| 25599     | 25599              | 0,00                      | 138,18                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Aluminiumchlorid-Hexahydrat                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20131-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Aluminiumchlorid-Hexahydrat; Aluminii chloridum hexahydricum; Aluminium chloratum hexahydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aluminiumchlorid-Hexahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 4     | 3     | 119   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Aluminiumchlorid-Hexahydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Aluminiumkaliumsulfat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Aluminiumnatriumsilikat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Aluminiumoxid, wasserhaltiges   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumchlorid Hexahydrat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumchlorid-Dihydrat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Dihydrat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Hemihydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(III)-sulfat-Hydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumchlorid 4,5-Hydrat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumchlorid-Hexahydrat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Magnesiumtrisilikat             | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Mangansulfat-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcarbonat-Decahydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumcarbonat-Monohydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumperborat, wasserhaltiges | Validierung mit Typ C-Spektren                         |
| Natriumsulfat-Decahydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumtetraborat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumthiosulfat Pentahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Weißer Ton                      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinksulfat-Heptahydrat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinn(II)-chlorid Dihydrat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Menthol  | 102,99                    | –                                 |

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

### Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22002438         | 26556     | 40       | 20221121*  |
| Euro OTC  | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 1911008-03       | 26049     | 40       | 20210630   |
| Euro OTC  | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 2207005          | 26203     | 40       | 20220726*  |
| Euro OTC  | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 2207005          | 26203SI   | 20       | 20220726*  |
| Fagron    | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 21F07-B18-213240 | 26059     | 40       | 20211105   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aluminiumchlorid-Hexahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

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

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

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 21002588         | 26053                | 40       |
| Fagron    | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 23C23-B17-227778 | 26670                | 40       |
| Fagron    | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 12I27-N01        | 20903                | 40       |
| Caelo     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 21002588         | 26053SI              | 10       |
| Euro OTC  | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 1911008-03       | 26049SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 21F07-B18-213240 | 26059SI <sup>†</sup> | 10       |

- 174 093 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 804 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 458 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 124 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aluminiumchlorid-Hexahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 119 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|---------------------|-----------------------------|------------------|----------|
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 1911008-03       | 2        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 1911008-04       | 2        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 21002588002      | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22002438001      | 4        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22002438002      | 2        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22002438006      | 2        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22002438010      | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 220700501        | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 2207005-01       | 3        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22G29-B04        | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 22K14-B01-225235 | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 7784-13-6        | 1        |
|                     | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | K140A            | 1        |
| Alliance Healthcare | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 13D22-N09        | 1        |
| Anzag               | Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 1204026-02       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... |                  | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 10251307         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 10251314         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229905         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229906         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229907         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229914         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229917         | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12021303         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 120402601        | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-01       | 3        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-02       | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047503         | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047508         | 3        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047512         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047514         | 3        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01       | 3        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114902         | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114904         | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114906         | 4        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114908         | 7        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114910         | 4        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114912         | 4        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114918         | 11       |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114919         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114920         | 10       |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114922         | 13       |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323702         | 10       |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323710         | 8        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323711         | 12       |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323717         | 4        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12C07-N01        | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12i27-N01        | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12I27-N01        | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12I27-N01        | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12I27-N01        | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13/13-B03-287298 | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13D22-N09        | 3        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13G03-N02        | 2        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13L13-B03-287298 | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 15051302         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 15080701         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 15080715         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 18061308         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 18261314         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 19041302         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 23111203         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 28121301         | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 3091205          | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 3113E-01095      | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 5081301          | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 51/AD1           | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 8031301          | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 9071303          | 1        |
| Caelo                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | C181A            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114918         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047508         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114906         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323702         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323711         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                     | Charge               | Spektren |
|----------------------|------------------------------|----------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114906             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114918             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323702             | 1        |
| Caesar/Lorenz        | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114918             | 1        |
| Eurho / Sanacorp     | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12I27-N01            | 1        |
| EuRho Pharm          | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1109025-02           | 1        |
| EuRho                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1106017-01           | 1        |
| EuRho                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01           | 1        |
| EuRho                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2512I01095           | 1        |
| EuRho                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | d024a                | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1103007-01           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1109025-01           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1109025-02           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 120402601            | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-01           | 16       |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 120402602            | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-02           | 13       |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12100014-02          | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210012-01           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 121001401            | 2        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01           | 18       |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 121001402            | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02           | 24       |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02-336331909 | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1213M-01095          | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1307011              | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1307011-01           | 10       |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1307011-02           | 2        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1406021-01           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1507002-01           | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2111Q-01095          | 1        |
| Euro OTC             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | co31a                | 1        |
| EUro/AHD             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 121001401            | 1        |
| EUro/AHD             | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01           | 1        |
| Euroo/Phoenix        | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 120014-02            | 1        |
| Euroo/Phoenix        | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02           | 2        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... |                      | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 105282-0001          | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11/23-N06            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11/23-N06B206A       | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11G05-N02            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11G05-No2            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11123-N06            | 3        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12/11-No3            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12/27/N01            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12/27-n01            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12/27-N01            | 5        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047512             | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1207211095           | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12082013D            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323702             | 2        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323711             | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12C07-N01            | 4        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12G05-N10            | 23       |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12i27-N01            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12I27-N01            | 9        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12L11-N03            | 2        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12127-N01            | 2        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13126-N13            | 1        |
| Fagron               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13D22N09             | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13D22-N09        | 19       |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13d22no9         | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13G03-N02        | 19       |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13I26-N13        | 2        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13J31-B06-287615 | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 17F26-B01-340253 | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1910211095       | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 20122013E        | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2013U-01095      | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2913U1095        | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 5213A1095        | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 8547287          | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | C012A            | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | C145A            | 1        |
| Fagron                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | C181A            | 1        |
| Fargon                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11/23-N06        | 1        |
| Faron                   | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13I13-B03-287298 | 1        |
| Fragon                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13D22-N09        | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 11229917         | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 120402601        | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12047512         | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01       | 2        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114902         | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114908         | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114922         | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323711         | 2        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 130701102        | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 21002588009      | 1        |
| Gehe                    | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 22002438001      | 1        |
| Honeywell               | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02       | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaf... | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114918         | 1        |
| Krömpke                 | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-01       | 1        |
| Noweda                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1109025-02       | 1        |
| Noweda                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114910         | 2        |
| Noweda                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 191008-04        | 1        |
| Noweda                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 21K26-B04-216815 | 1        |
| Noweda                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2207005-01       | 2        |
| Phoenix                 | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-01       | 1        |
| Phoenix                 | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 13D22-N09        | 1        |
| Phoenix                 | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2207005-01       | 1        |
| Phönix Gotha            | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02       | 1        |
| Phönix                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12/27-N01        | 1        |
| Phönix                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1204026-02       | 1        |
| Phönix                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02       | 1        |
| Phönix                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12L11-N03        | 1        |
| Phönix                  | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 22002438001      | 1        |
| Sanacorp                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 1210014-02       | 1        |
| Sanacorp                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12114920         | 1        |
| Sanacorp                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12323717         | 1        |
| Sanacorp                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 12C07-N01        | 1        |
| Sanacorp                | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 22002438001      | 1        |
| vdL                     | Aluminiumchlorid-Hexahydr... | 2207005-01       | 1        |

- 221 704 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 185 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| Typ B | 0              | 150             | 0              | 174 093         |
| Typ C | 0              | 454             | 4              | 221 704         |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,1266 % (> 98,4716 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26049     | 26556              | 14,25                     | 174,81                          |
| 26059     | 26556              | 11,30                     | 182,23                          |
| 26203     | 26203              | 0,00                      | 175,14                          |
| 26556     | 26556              | 0,00                      | 183,82                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ambroxolhydrochlorid</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20742-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum; Ambroxolum hydrochloricum

### Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ambroxolhydrochlorid    | 10    | 14    | 156   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                       | Art der Abgrenzung             |
|-----------------------|--------------------------------|
| Bromhexinhydrochlorid | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 63,52                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

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

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 600 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 172860   | 23801     | 40       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 190618   | 24524     | 40       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044 | 26000     | 40       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 23000573 | 26842     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1609002  | 22800     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1702004  | 23155     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1711021  | 23894     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1806009  | 24155     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1811039  | 24423     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1904001  | 24623     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 1911002  | 24969     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 2011004  | 25463     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 2201029  | 25943     | 40       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 2210020  | 26440     | 40       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044 | 26000SI   | 10       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 23000573 | 26842SI   | 20       |
| Euro OTC  | Ambroxolhydrochlorid | 2201029  | 25943SI   | 10       |

- 173 643 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1369 Spektren von 506 *Apo-Ident*-Kunden aus 157 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 156 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz             | Charge           | Spektren |
|---------------------|----------------------|------------------|----------|
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-01       | 2        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 211020-01        | 1        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 21I29-B02-215601 | 1        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002      | 2        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044016      | 4        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044021      | 8        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-03       | 2        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 2210020-01       | 6        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 2210020-02       | 1        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 22J31-B01-224227 | 1        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 23000573001      | 4        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | 23000573003      | 1        |
|                     | Ambroxolhydrochlorid | AXL0747202207    | 1        |
| AHD/EuRho           | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01       | 1        |
| Alliance Healthcare | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017      | 1        |
| alliance            | Ambroxolhydrochlorid | 2210020-01       | 1        |
| Anuh Phama Limited  | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-03       | 1        |
| Anuh Pharma ltd     | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-01       | 1        |
| Anzag               | Ambroxolhydrochlorid | 15G15-B01-316109 | 1        |
| APO IDENT           | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02       | 2        |
| APO IDENT           | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01       | 2        |
| apo-ident           | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01       | 1        |
| Audor Pharma        | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02       | 2        |
| Caedo               | Ambroxolhydrochlorid | 192983012        | 1        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 1602015-02       | 1        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 1609002-01       | 3        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 1609002-02       | 5        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 16199602         | 1        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 16199603         | 2        |
| Caelo               | Ambroxolhydrochlorid | 16309201         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17002902            | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17002904            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17002905            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02          | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 170522AH/16309201   | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 171102101           | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02          | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17158201            | 3        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17158202            | 6        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17158203            | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17158204            | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 17286001            | 8        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1801306             | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013201            | 10       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013202            | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013202/P-23041821 | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013205            | 11       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013206            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013208            | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013209            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013211            | 24       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013214            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013216            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013219            | 6        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 18013221            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01          | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01          | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01          | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061803            | 14       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061804            | 26       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061805            | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061809            | 17       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061813            | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 19061815            | 29       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01          | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983001           | 25       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983002           | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983003           | 3        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983006           | 21       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983008           | 37       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983011           | 3        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 192983012           | 19       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003996011         | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003998002         | 4        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002         | 34       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999003         | 25       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999008         | 3        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011         | 14       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999014         | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017         | 15       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 2000399915          | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01          | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 2021904             | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 2100086001          | 1        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 21001184001         | 3        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044001         | 2        |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002         | 10       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003         | 16       |
| Caelo     | Ambroxolhydrochlorid | 220000440116        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge        | Spektren |
|---------------------------|----------------------|---------------|----------|
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044016   | 3        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 2200044003    | 1        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-01    | 1        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 23000573003   | 1        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 26011902      | 1        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | 27101707      | 1        |
| Caelo                     | Ambroxolhydrochlorid | AXL0512201612 | 1        |
| Caelo/Gehe                | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 22000044016   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 192983008     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Ambroxolhydrochlorid | 19061809      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ambroxolhydrochlorid | 19061815      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ambroxolhydrochlorid | 192983012     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 19061802      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 192983008     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ambroxolhydrochlorid | 20003999015   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 17286001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 18013205      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 18013211      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 18013219      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 19061803      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 19061805      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 19061809      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 19061815      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983001     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983002     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983003     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983006     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983008     | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983010     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983011     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 192983012     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003998002   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999003   | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999008   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999014   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017   | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 21001184001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003   | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz             | Charge              | Spektren |
|----------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Ambroxolhydrochlorid | 22000044016         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Ambroxolhydrochlorid | 22000044021         | 1        |
| Caesar & Loretz      | Ambroxolhydrochlorid | 19061809            | 1        |
| Cealo/Gehe           | Ambroxolhydrochlorid | 171158204           | 1        |
| Chem & Pharma        | Ambroxolhydrochlorid | AXL0361201310       | 1        |
| Ebert & Jacobi       | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01          | 1        |
| Ensbona/Eimermacher  | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02          | 1        |
| E-plus               | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02          | 1        |
| Eu Rho               | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| Eurho / GEHE         | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01          | 1        |
| EuRho- Phoenix       | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-02          | 1        |
| EuRho/ Anzag         | Ambroxolhydrochlorid | 220504(2201029-01)  | 1        |
| EuRho/ NOWEDA        | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01          | 1        |
| EuRho/ NOWEDA        | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01          | 1        |
| Eurho/AHD            | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01          | 1        |
| Eurho/Anzag          | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01          | 1        |
| EuRho/Fiebig         | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01          | 1        |
| EuRho/Fiebig         | Ambroxolhydrochlorid | 20212004-01         | 1        |
| EuRho/Gehe           | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| EuRho/Gehe           | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-02          | 1        |
| Eurho/Noweda         | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| EuRho/ph             | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01          | 1        |
| Eurho/Phoenix        | Ambroxolhydrochlorid | 190400101           | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1602015-02          | 2        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01          | 1        |
| euRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 2011001-01          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-03          | 1        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-01          | 2        |
| EuRho                | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-03          | 2        |
| Euro OCT/            | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01          | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1(1806009-01)       | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 111039-01           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1311032-01          | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1509032-01          | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1601015-2           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1602015-02          | 2        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 160215-02           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1604032-01          | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1604035-01          | 3        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1604035-02          | 13       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1609002-01          | 15       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1609002-02          | 18       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 170192              | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 170200401           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-01          | 12       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 170200402           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02          | 11       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 171102-01           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 171102101           | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-01          | 21       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-01/P-030518 | 1        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-02          | 29       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1806009             | 2        |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01          | 34       |
| Euro OTC             | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-1           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz             | Charge             | Spektren |
|-------------|----------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 181103901          | 3        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01         | 45       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 190400-01          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1904001            | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-0          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 190400101          | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01         | 77       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 19040101           | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1904401            | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 191002-01          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 191100-01          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 19110002-01        | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1911001-01         | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 191100201          | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01         | 45       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 191100202          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02         | 38       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-42         | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 191102-02          | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1911022-01         | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 1L2001             | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2(1904001-01)      | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 201100401          | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01         | 62       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-02         | 11       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-03         | 4        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-04         | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 201104-01          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 220102901          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-01         | 34       |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-02         | 8        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-03         | 7        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 220109-02          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 220715(2201029-01) | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2210020-01         | 4        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 2210020-02         | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 27061702           | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 3111805            | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | 811030-01          | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | ax10492201608      | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | AXL056201709       | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | AXL0592201803      | 2        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | AXL0601201807      | 1        |
| Euro OTC    | Ambroxolhydrochlorid | CEPABIX001L21      | 1        |
| Euro/Noweda | Ambroxolhydrochlorid | 1509032-01         | 1        |
| Euro/Noweda | Ambroxolhydrochlorid | 181103901          | 1        |
| Euro/Phönix | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01         | 1        |
| Euroo/Gehe  | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02         | 1        |
| EuroTOC     | Ambroxolhydrochlorid | 1602015-01         | 1        |
| EurRho      | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01         | 1        |
| Fagron      | Ambroxolhydrochlorid | 12K12-N02          | 1        |
| Fagron      | Ambroxolhydrochlorid | 1602015-01         | 1        |
| Fagron      | Ambroxolhydrochlorid | 16G12-B06-326184   | 1        |
| Fagron      | Ambroxolhydrochlorid | 16G12-B06-333330   | 2        |
| Fagron      | Ambroxolhydrochlorid | 17K30-B04-352348   | 1        |
| Fiebig      | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01         | 2        |
| Gatt-Koller | Ambroxolhydrochlorid | 180600901          | 1        |
| Gatt-Koller | Ambroxolhydrochlorid | 181103901          | 2        |
| Gehe amax   | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01         | 1        |
| Gehe        | Ambroxolhydrochlorid | 16199602           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz             | Charge        | Spektren |
|-----------------------------|----------------------|---------------|----------|
| GEHE                        | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02    | 1        |
| GEHE                        | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-01    | 1        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 18013211      | 1        |
| GEHE                        | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01    | 3        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 2        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01    | 3        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 192983001     | 1        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 1        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011   | 1        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 2011004       | 1        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-02    | 3        |
| Gehe                        | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 1        |
| Kehr                        | Ambroxolhydrochlorid | 18013201      | 1        |
| Midas                       | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-01    | 1        |
| Noweda 23.07.2019           | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 1        |
| Noweda Taucha               | Ambroxolhydrochlorid | 2011004-03    | 2        |
| Noweda/ Caesar&Loren...     | Ambroxolhydrochlorid | 192983001     | 1        |
| Noweda/EuRo                 | Ambroxolhydrochlorid | 1609002-02    | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-01    | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 17158201      | 2        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 19061804      | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-02    | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 192983012     | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999002   | 2        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999011   | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017   | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | 21001184001   | 1        |
| Noweda                      | Ambroxolhydrochlorid | AXL0747202207 | 1        |
| phoenix /eurho              | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01    | 1        |
| Phoenix 09.10.2017          | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-02    | 2        |
| Phoenix 21.6.2019, 17,35EUR | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01    | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 1604035-02    | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 200003999011  | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 20003999017   | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 22000044016   | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 3188          | 1        |
| Phoenix                     | Ambroxolhydrochlorid | 3198          | 1        |
| PHÖNIX                      | Ambroxolhydrochlorid | 1702004-01    | 1        |
| Phönix                      | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01    | 1        |
| Phönix                      | Ambroxolhydrochlorid | 22000044003   | 1        |
| Sanacorp EURO               | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01    | 1        |
| Sanacorp/EuRho              | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01    | 3        |
| Sanacorp/EuRho              | Ambroxolhydrochlorid | 1904001-01    | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 170204-02     | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 1711021-01    | 2        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 18013219      | 2        |
| SANACORP                    | Ambroxolhydrochlorid | 1811039-01    | 2        |
| SANACORP                    | Ambroxolhydrochlorid | 19061802      | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 19061815      | 5        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01    | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 192983001     | 2        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 20003999003   | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 21001184001   | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 22000044002   | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-03    | 1        |
| Sanacorp                    | Ambroxolhydrochlorid | 720220007     | 1        |
| synthetisch                 | Ambroxolhydrochlorid | 2201029-01    | 2        |
| Ven Petro                   | Ambroxolhydrochlorid | 1911002-01    | 1        |
| Ven Petrochem&Pharma...     | Ambroxolhydrochlorid | 18013205      | 1        |
| Ven Petrochem&Pharma/Gehe   | Ambroxolhydrochlorid | 18013211      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz             | Charge     | Spektren |
|----------------|----------------------|------------|----------|
| Ven Petro-Chem | Ambroxolhydrochlorid | 1806009-01 | 1        |

- 220 793 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 157 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 600             | 0              | 173 643         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1357            | 12             | 220 793         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,1234 % (> 98,9043 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20742     | 20742              | 0,00                      | 125,11                          |
| 21230     | 21942              | 10,94                     | 144,13                          |
| 21244     | 22550              | 5,89                      | 133,87                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 21942            | 21942                          | 0,00                                 | 144,35                                     |
| 22298            | 22298                          | 0,00                                 | 134,24                                     |
| 22347            | 22347                          | 0,00                                 | 131,03                                     |
| 22550            | 22550                          | 0,00                                 | 131,68                                     |
| 22636            | 22636                          | 0,00                                 | 126,54                                     |
| 23344            | 23344                          | 0,00                                 | 130,06                                     |
| 24821            | 21942                          | 10,98                                | 145,21                                     |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Amifampridin</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20317-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amifampridin; 3,4-Diaminopyridin; Amifampridinum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Amifampridin            | 6     | 6     | 45    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat        | 122,64                 | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumcitrat             | >50                    | 178,43                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 192,00                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 241,33                         |
| Saccharose                | >50                    | 481,29                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 565,70                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 585,54                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 589,89                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 603,55                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 646,11                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 695,68                         |
| Tetracain                 | >50                    | 855,24                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 938,04                         |
| Triclosan                 | >50                    | 981,34                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 1153,93                        |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 1339,57                        |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 1613,11                        |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 2457,90                        |
| Valin                     | >50                    | 3983,58                        |

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

## Kalibrierproben

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

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

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 261 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 870 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 310 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Amifampridin | 22000776004 | 26308     | 40       |
| Euro OTC  | Amifampridin | 2108004     | 25818     | 50       |
| Euro OTC  | Amifampridin | 2201034     | 25951     | 40       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Amifampridin | 17J11-B01-340962 | 23766     | 40       |
| Fagron    | Amifampridin | 22A22-B04-219578 | 26136     | 40       |
| Inresa    | Amifampridin | 33-16-I-77P3018  | 23723     | 40       |
| Caelo     | Amifampridin | 22000776004      | 26308SI   | 20       |
| Euro OTC  | Amifampridin | 2108004          | 25818SI   | 10       |
| Euro OTC  | Amifampridin | 2201034          | 25951SI   | 10       |
| Fagron    | Amifampridin | 22A22-B04-219578 | 26136SI   | 20       |

- 173933 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 98 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz     | Charge           | Spektren |
|---------------------------|--------------|------------------|----------|
|                           | Amifampridin | B02-2237706      | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 13f05-n01        | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 14H11-B06-298447 | 2        |
| Caelo                     | Amifampridin | 17251206         | 6        |
| Caelo                     | Amifampridin | 17251207         | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 17251209         | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 17251210         | 4        |
| Caelo                     | Amifampridin | 19180702         | 3        |
| Caelo                     | Amifampridin | 19180703         | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 193070001        | 2        |
| Caelo                     | Amifampridin | 193070002        | 2        |
| Caelo                     | Amifampridin | 19307001         | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 21003139002      | 2        |
| Caelo                     | Amifampridin | 22000776002      | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 22000776003      | 2        |
| Caelo                     | Amifampridin | 33-15-IV-56P2749 | 1        |
| Caelo                     | Amifampridin | 33-15IV-56P2749B | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Amifampridin | 21003139002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Amifampridin | 22000776002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Amifampridin | 19180702         | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 11/14-N03        | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 11K07-N02        | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 13F07-N07        | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 13K14-M01        | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 13L12-M03        | 1        |
| Fagron                    | Amifampridin | 13L12-M06        | 2        |
| Fagron                    | Amifampridin | 14H11-B06        | 3        |
| Fagron                    | Amifampridin | 15B20-B02        | 2        |
| Fagron                    | Amifampridin | 16D05-B01        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz     | Charge               | Spektren |
|--------------------------|--------------|----------------------|----------|
| Fagron                   | Amifampridin | 16D05-B01-318216     | 1        |
| Fagron                   | Amifampridin | 16K15-B03-330546     | 1        |
| Fagron                   | Amifampridin | 17J11-B01-343013     | 1        |
| Fagron                   | Amifampridin | 17L19-B02-352347     | 1        |
| Fagron                   | Amifampridin | 18G04-B14-353053     | 3        |
| Fagron                   | Amifampridin | 20J13-F01            | 1        |
| Fagron                   | Amifampridin | 21C17-F01-377439     | 1        |
| Gehe                     | Amifampridin | 13F07-N07            | 1        |
| Inresa Arzneimittel GmbH | Amifampridin | 33-16-I-77P3018/1307 | 1        |
| Inresa                   | Amifampridin | 33-15-IV-56P2749     | 2        |
| Inresa                   | Amifampridin | 33-15-IV-56P2749B    | 3        |
| Inresa                   | Amifampridin | 33-15-IV-56P2749B/22 | 3        |
| Inresa                   | Amifampridin | 33-16-I-77P3018      | 3        |
| Inresa                   | Amifampridin | 33-16-I-77P3018/1307 | 2        |
| Inresa                   | Amifampridin | 3316I77P301816022018 | 1        |
| Inresa                   | Amifampridin | 508670001            | 1        |
| inresa                   | Amifampridin | 58010001             | 1        |
| inresa                   | Amifampridin | 580710001            | 2        |
| Inresa                   | Amifampridin | 580710001            | 9        |
| inresa                   | Amifampridin | 58710001             | 2        |
| inresa                   | Amifampridin | 631350001            | 1        |
| Inresa                   | Amifampridin | 631350001            | 3        |
| Inresa                   | Amifampridin | 63150001             | 1        |
| Phönix                   | Amifampridin | 22000776003          | 1        |
| Phönix                   | Amifampridin | 23000580001          | 1        |
| Sanacorp                 | Amifampridin | 17251209             | 2        |
| Sanacorp                 | Amifampridin | 20L14-F03-376279     | 1        |

- 222 064 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 262 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 261             | 0              | 148 870         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 310             | 0              | 173 933         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 98              | 0              | 222 064         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7011 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 100,0000 % (> 93,8776 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20901     | 25392              | 9,47                      | 313,13                          |
| 22321     | 25392              | 9,15                      | 313,56                          |
| 22848     | 25392              | 12,26                     | 311,82                          |
| 24177     | 25392              | 6,44                      | 315,28                          |
| 25175     | 25392              | 6,45                      | 314,61                          |
| 25392     | 25392              | 0,00                      | 317,55                          |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21879-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amiloridhydrochlorid-Dihydrat; Amiloridi hydrochloridum dihydricum; Amiloridum hydrochloricum dihydricum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe       | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------|-------|-------|-------|
| Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 4     | 3     | 8     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 102,42                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 13J08-B04-288620 | 21879     | 60       | AR-16-FG-008919-01 |
| Fagron    | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 13J08-B04-304547 | 22339     | 60       | 20131024           |
| Fagron    | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 17F02-B06-335953 | 23525     | 40       | 20170630           |
| Fagron    | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 23E30-B10-229440 | 26985     | 40       | 20230624           |
| Fagron    | Amiloridhydrochlorid-Dihydrat | 23E30-B10-229440 | 26985SI   | 20       | 20230624           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

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

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

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

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

- 174113 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 222 153 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 300 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 9               | 0              | 222 153         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21879     | 21879             | 0,00                      | 142,98                          |
| 22339     | 21879             | 5,33                      | 143,30                          |
| 23525     | 21879             | 49,08                     | 148,13                          |
| 26985     | 21879             | 28,46                     | 141,62                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Amitriptylinhydrochlorid</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22844-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amitriptylinhydrochlorid; Amitriptylini hydrochloridum; Amitriptylinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Amitriptylinhydrochlorid | 6     | 3     | 66    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                      | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Doxepinhydrochlorid                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Promethazinhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxepinhydrochlorid    | 97,76                  | –                              |
| ⋮                      | ⋮                      | ⋮                              |
| Cyproteronacetat       | >50                    | 72,67                          |
| Oxybutyninhydrochlorid | >50                    | 126,79                         |
| Prednicarbat           | >50                    | 132,60                         |
| Levocarnitin           | >50                    | 189,30                         |
| Capsaicin              | >50                    | 218,00                         |
| Tetracain              | >50                    | 236,93                         |
| Natriumcitrat          | >50                    | 237,75                         |
| Valin                  | >50                    | 324,71                         |
| Methoxsalen            | >50                    | 356,12                         |
| Norethisteronacetat    | >50                    | 428,18                         |
| Pyridoxal-5-phosphat   | >50                    | 448,85                         |
| Alfatradiol            | >50                    | 465,39                         |
| Chininhydrochlorid     | >50                    | 532,85                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 604,97                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 628,52                         |
| Triclosan                 | >50                    | 1773,43                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2312,12                        |
| Saccharose                | >50                    | 2581,54                        |

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

### Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 16C31-B01-325540 | 22844     | 40       | 20160425   |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-348643 | 24180     | 40       | 1909242    |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03-213920 | 25842     | 50       | 20210906   |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227329 | 26663     | 30       | 20230327   |
| Inresa    | Amitriptylinhydrochlorid | 005669/17112016  | 22845     | 40       | 1705099    |
| Inresa    | Amitriptylinhydrochlorid | 005669/06022017  | 23078     | 40       | 20160524   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 17E11-B02-335098 | 23528                | 40       |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-362280 | 24689                | 40       |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 22F28-B04-222454 | 26282                | 40       |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03-213920 | 25842SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 22F28-B04-222454 | 26282SI              | 20       |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227329 | 26663SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174073 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 181 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 72 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------------------|-------------------|----------|
|           | Amitriptylinhydrochlorid | 2113440           | 1        |
|           | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04-217981  | 1        |
|           | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227328  | 5        |
|           | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227329  | 1        |
|           | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227329  | 1        |
|           | Amitriptylinhydrochlorid | B07-2317506       | 1        |
| Caelo     | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-b02-368626  | 1        |
| Caelo     | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10B04217981    | 1        |
| Euro OTC  | Amitriptylinhydrochlorid |                   | 1        |
| Euro OTC  | Amitriptylinhydrochlorid | 1019Q-03993       | 1        |
| Euro OTC  | Amitriptylinhydrochlorid | 1506024           | 2        |
| Euro OTC  | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-362280  | 1        |
| Euro OTC  | Amitriptylinhydrochlorid | 2715E-07209       | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 1(1901746)        | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 12496176          | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 12C29-B03-211252  | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 17E-11-B02-335096 | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 17E11-B02-337699  | 1        |
| Fagron    | Amitriptylinhydrochlorid | 17E11-B02-340187  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                 | Charge              | Spektren |
|-----------------|--------------------------|---------------------|----------|
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06           | 2        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-344853    | 3        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-348642    | 4        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-348643    | 2        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-353064    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06-353065    | 2        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 18A16-B06_346046    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 1901746             | 5        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19c08-802-368627    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19c08-802372547     | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19c08-b02           | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19c08-B02           | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02           | 8        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-362279    | 3        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-362280    | 4        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C-08-B02-362280   | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-362281    | 4        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-363377    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-363378    | 5        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-365573    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-365574    | 5        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-367679    | 2        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-3686207   | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-368627    | 7        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-370336    | 6        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-372647    | 6        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-374309    | 4        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02-370336    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 2012315             | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 2012436             | 2        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21C29-803           | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21C29-B03           | 4        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21C29-B03-211251    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21C29-B03-211252    | 5        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03           | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03-213919    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03-21392     | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23B03213920      | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 21G23-B03-213920    | 10       |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22810-804-217981    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04           | 3        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22b10-b04-21791     | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04-217981    | 20       |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04-218072    | 3        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04-217981    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 2-36862007          | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | 23C04-B07-227329    | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | B02-3686207         | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | B02-3703306         | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | B03-2112502         | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | B03-2139109         | 1        |
| Fagron          | Amitriptylinhydrochlorid | B03-2139200         | 1        |
| Fischer/Gehe    | Amitriptylinhydrochlorid | B03-2112502         | 1        |
| Fragon Gehe     | Amitriptylinhydrochlorid | 22B10-B04-217981    | 1        |
| Fragon/Sanacorp | Amitriptylinhydrochlorid | 1901746             | 1        |
| GEHE            | Amitriptylinhydrochlorid | 17E11-B02           | 1        |
| Inresa          | Amitriptylinhydrochlorid | 17112016/P-17031721 | 1        |
| Inresa          | Amitriptylinhydrochlorid | 5945/12102017       | 1        |
| Inresa          | Amitriptylinhydrochlorid | 5945/13122017       | 1        |
| SANACORP        | Amitriptylinhydrochlorid | 19C08-B02           | 1        |

- 221 981 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 237 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 181             | 0              | 221 981         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,6851 %) |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22844     | 24180             | 10,28                     | 156,80                          |
| 22845     | 22845             | 0,00                      | 150,18                          |
| 23078     | 22845             | 3,83                      | 148,76                          |
| 24180     | 24180             | 0,00                      | 161,23                          |
| 25842     | 24180             | 13,45                     | 164,58                          |
| 26663     | 22845             | 9,73                      | 161,70                          |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Amlodipinbesilat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005976-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amlodipinbesilat; Amlodipini besilas

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Amlodipinbesilat        | 3     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Amlodipinbesilat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|           | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| Nifedipin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 77,65                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant     | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron        | Amlodipinbesilat | 21J12-B20-217787 | 26064     | 40       | 2301087    |
| Fagron        | Amlodipinbesilat | 23F02-B01-233301 | 26980     | 40       | 20230705   |
| Hetero Dru... | Amlodipinbesilat | AL22090086       | 26403     | 40       | 20220929   |
| Hetero Dru... | Amlodipinbesilat | AL22090086       | 26403SI   | 20       | 20220929   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amlodipinbesilat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 991 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Amlodipinbesilat | 21L15-B03-220098 | 26073                | 40       |
| Fagron    | Amlodipinbesilat | 21J12-B20-217787 | 26064SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Amlodipinbesilat | 21L15-B03-220098 | 26073SI              | 10       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amlodipinbesilat*.

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 148 991         |
| Typ B | 0              | 60              | 0              | 174 183         |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26064     | 26064              | 0,00                      | 180,28                          |
| 26403     | 26064              | 8,76                      | 180,04                          |
| 26980     | 26064              | 7,32                      | 181,13                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Amoxicillin-Trihydrat                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006096-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amoxicillin-Trihydrat; Amoxicillinum trihydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amoxicillin-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Amoxicillin-Trihydrat   | 4     | 2     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 65,55                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Amoxicillin-Trihydrat | 2301017 | 26570     | 40       | 20230223*  |
| Euro OTC  | Amoxicillin-Trihydrat | 2301052 | 26571     | 40       | 20230228*  |
| Euro OTC  | Amoxicillin-Trihydrat | 2305004 | 26764     | 40       | 20230703*  |
| Euro OTC  | Amoxicillin-Trihydrat | 2306006 | 26765     | 40       | 20230712*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amoxicillin-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

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



- 148971 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

| Lieferant   | Substanz              | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|-----------------------|----------|----------------------|----------|
| Euro OTC    | Amoxicillin-Trihydrat | 2304002  | 26662                | 40       |
| Gatt-Koller | Amoxicillin-Trihydrat | 23J00336 | 26624                | 40       |
| Euro OTC    | Amoxicillin-Trihydrat | 2301017  | 26570SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC    | Amoxicillin-Trihydrat | 2301052  | 26571SI <sup>†</sup> | 20       |
| Gatt-Koller | Amoxicillin-Trihydrat | 23J00336 | 26624SI              | 20       |

- 174103 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amoxicillin-Trihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

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

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| Typ B | 0              | 136             | 4              | 174 103         |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 97,1429 % (> 95,0000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26570     | 26570              | 0,00                      | 135,23                          |
| 26571     | 26571              | 0,00                      | 134,72                          |
| 26764     | 26764              | 0,00                      | 134,03                          |
| 26765     | 26765              | 0,00                      | 133,75                          |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Amphotericin B</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20933-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Amphotericin B          | 6     | 8     | 6     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 43,41                  | 18,50                          |
| Bacitracin                               | 77,29                  | 16,84                          |
| :                                        | :                      | :                              |
| Nystatin                                 | >50                    | 20,93                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 25,86                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 26,48                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 47,77                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 59,91                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 63,65                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 65,27                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 65,94                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 72,86                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 78,16                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 78,61                          |
| Estriol                                  | >50                    | 82,42                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 84,99                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 128,52                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 128,61                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 133,78                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 145,13                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 146,55                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 146,80                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 188,22                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 242,10                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 278,06                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 294,06                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 324,50                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 407,88                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 431,51                         |
| Fructose                                 | >50                    | 482,85                         |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1305033-02       | 20933     | 40       | 1403224    |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1512026-01       | 22813     | 40       | 20160121   |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2008028          | 25397     | 40       | 20200930*  |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2105013          | 25761     | 50       | 20210826*  |
| Fagron    | Amphotericin B | 13I16-N02        | 21338     | 40       | 1508271    |
| Fagron    | Amphotericin B | 13I16-N02        | 21951     | 60       | 20130911   |
| Fagron    | Amphotericin B | 16L06-B04-333234 | 23530     | 40       | 20170103   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 821 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 380 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1803036 | 24065     | 40       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1903002 | 24614     | 40       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2202018          | 26031     | 40       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2203033          | 26089     | 40       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2209011          | 26433     | 40       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2301050          | 26939     | 40       |
| Fagron    | Amphotericin B | 20G16-F06-373576 | 25715     | 50       |
| Fagron    | Amphotericin B | 22C16-B01-227326 | 26538     | 40       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2202018          | 26031SI   | 10       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 2203033          | 26089SI   | 20       |
| Fagron    | Amphotericin B | 22C16-B01-227326 | 26538SI   | 20       |

- 173 863 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 19 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1305033-03       | 12       |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1803036-01       | 1        |
| Euro OTC  | Amphotericin B | 1903002-01       | 2        |
| Fagron    | Amphotericin B | 16D05-B04        | 1        |
| Fagron    | Amphotericin B | 16106-b04-333234 | 1        |
| Fagron    | Amphotericin B | 18Job-B02-358370 | 1        |
| Fagron    | Amphotericin B | 5173             | 1        |

- 222 143 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 301 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 148 821         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 380             | 0              | 173 863         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 222 143         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20933     | 20933              | 0,00                      | 78,34                           |
| 21338     | 21338              | 0,00                      | 81,47                           |
| 21951     | 21338              | 10,49                     | 82,75                           |
| 22813     | 20933              | 9,13                      | 77,29                           |
| 23530     | 20933              | 13,10                     | 77,92                           |
| 25397     | 25397              | 0,00                      | 79,06                           |
| 25761     | 25761              | 0,00                      | 79,15                           |

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





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20457-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion; Acaciae gummi dispersione desiccatum; Arabisches Gummi, sprühgetrocknet

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe                  | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------------|-------|-------|-------|
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | 4     | 3     | 13    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| SyrSpend® SF pH4                         | 34,99                  | 17,52                          |
| SyrSpend® SF Alka                        | 36,47                  | 24,74                          |
| Reisstärke                               | 42,05                  | 25,13                          |
| Natriumhyaluronat                        | 47,52                  | 20,59                          |
| Weizenstärke                             | 52,61                  | 24,41                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 15,73                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 24,03                          |
| Maisstärke                               | >50                    | 26,07                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 29,05                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | >50                    | 30,86                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 32,35                          |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 34,90                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 44,80                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 48,12                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 51,34                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 60,00                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 66,65                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 80,42                          |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 81,72                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 83,26                          |
| Oxalsäure                                | >50                    | 92,34                          |
| Fructose                                 | >50                    | 96,06                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 100,89                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 105,57                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 128,67                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 131,09                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 135,44                         |
| Estriol                                  | >50                    | 170,66                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 171,55                         |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz                     | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------------|-----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 14141901  | 21431     | 120      | AR-15-FG-006809-01 |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 15413201  | 22653     | 40       | AR-17-FG-000844-01 |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 181860    | 24730     | 40       | 20180725*          |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 192248013 | 25501     | 40       | 20190828           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 162331   | 22853     | 40       |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 16233105 | 23443     | 40       |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 21003060 | 25982     | 40       |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 16233105 | 23444     | 40       |
| Caelo     | Arabisches Gummi, getrock... | 21003060 | 25982SI   | 10       |

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

- 174073 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 15 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 11345715    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 12111301    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 12138607    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 12138612    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 12372302    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 15086704    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 15413201    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 15413207    | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 16233105    | 2        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 21003060011 | 1        |
| Caelo                | Arabisches Gummi, getrock... | 3314A160121 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Arabisches Gummi, getrock... | 18186001    | 1        |
| Klenk                | Arabisches Gummi, getrock... | 3314A140121 | 1        |
| ROHA                 | Arabisches Gummi, getrock... | 170190      | 1        |

- 222 147 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 0              | 222 147         |

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

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 21431            | 21431                     | 0,00                             | 40,82                                  |
| 22653            | 22653                     | 0,00                             | 36,00                                  |
| 24730            | 24730                     | 0,00                             | 39,73                                  |
| 25501            | 22653                     | 6,72                             | 37,65                                  |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Arginin</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20391-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum; L-Arginin

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Arginin                 | 8     | 8     | 59    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Arginin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|           | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| Alanin    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tannin    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tretinoin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Trometamol | 79,39                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Arginin  | 1604003 | 22514     | 40       | 20160425*  |
| Euro OTC  | Arginin  | 1608031 | 22801     | 40       | 20160916*  |
| Euro OTC  | Arginin  | 1702014 | 23154     | 40       | 20170316*  |
| Euro OTC  | Arginin  | 2001001 | 25092     | 40       | 20200122*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Arginin  | 2208024          | 26533     | 40       | 20230119*          |
| Euro OTC  | Arginin  | 2208024          | 26533SI   | 20       | 20230119*          |
| Fagron    | Arginin  | 13J28-B02        | 21226     | 40       | AR-15-FG-008045-01 |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-335673 | 23748     | 40       | 20161010           |
| Fagron    | Arginin  | 21L16-B02-220332 | 26132     | 40       | 20220401           |
| Fagron    | Arginin  | 21L16-B02-220332 | 26132SI   | 20       | 20220401           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Arginin  | 1710010 | 23774     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 1806010 | 24154     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 1902024 | 24478     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 1909005 | 24856     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 2008003 | 25477     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 2107003 | 25774     | 50       |
| Euro OTC  | Arginin  | 2203019 | 26030     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 2307009 | 26867     | 40       |
| Euro OTC  | Arginin  | 2203019 | 26030SI   | 10       |

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

- 173 903 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 113 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 59 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Caelo     | Arginin  | 13J28-B02-290463 | 1        |
| Caelo     | Arginin  | 14124-B08-303720 | 1        |
| Caelo     | Arginin  | 15C10-B03-314547 | 1        |
| Caelo     | Arginin  | 15C10-B03-318785 | 1        |
| Caelo     | Arginin  | 17G10-B07-347888 | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | 1105040-01       | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | 1604003-01       | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | 1710010-01       | 2        |
| Euro OTC  | Arginin  | 17122746         | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | 1902024-01       | 6        |
| Euro OTC  | Arginin  | 1909005-01       | 5        |
| Euro OTC  | Arginin  | 2001001-01       | 3        |
| Euro OTC  | Arginin  | 2001001-1        | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | 2008003-01       | 2        |
| Euro OTC  | Arginin  | 2009040-01       | 3        |
| Euro OTC  | Arginin  | 20113317         | 1        |
| Euro OTC  | Arginin  | L1206006-01      | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 12C21-N04        | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 13031801         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 13F14-N02        | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 13J28-B02-290463 | 6        |
| Fagron    | Arginin  | 14/24-B08-303720 | 4        |
| Fagron    | Arginin  | 14/24-B08-303721 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 14/24-B08-303901 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 14062019         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 14092035         | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 1424-B08-303720  | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 14B25-B04        | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 14B25-B04-295749 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 14I24-B08-303901 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 14I24-B-303720   | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 15102258         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 15C10-B03-318784 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 16032361         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 16D11-B01-322156 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 16D11-B01-323566 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-328914 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-331399 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-334063 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-335673 | 3        |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-335674 | 8        |
| Fagron    | Arginin  | 16H24-B04-341855 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 17022585         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07        | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07-345399 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07-347888 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07-349772 | 3        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07-352495 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 17G10-B07-354908 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 18072859         | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 18J04-B03-357823 | 5        |
| Fagron    | Arginin  | 18J04-B03-357824 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 19G04-B05-363253 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 19g04-b05-364722 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 19G04-B05-364722 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 20A16-F07-368384 | 2        |
| Fagron    | Arginin  | 20E08-F09-370773 | 1        |
| Fagron    | Arginin  | 21F14-B11-213620 | 3        |
| Fagron    | Arginin  | 701743-0006      | 1        |
| Fagron    | Arginin  | B05-3647202      | 1        |
| Fargon    | Arginin  | 121429           | 1        |
| GEHE      | Arginin  | 17G10-B07-341856 | 2        |
| Phönix    | Arginin  | L1302006-01      | 1        |

- 222 049 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 248 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 340             | 0              | 173 903         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 113             | 0              | 222 049         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 94,6903 %) |

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

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21226     | 21226              | 0,00                      | 169,82                          |
| 22514     | 22514              | 0,00                      | 157,10                          |
| 22801     | 22801              | 0,00                      | 143,11                          |
| 23154     | 23154              | 0,00                      | 151,07                          |
| 23748     | 25092              | 6,00                      | 167,34                          |
| 25092     | 25092              | 0,00                      | 171,73                          |
| 26132     | 25092              | 5,89                      | 170,75                          |
| 26533     | 26533              | 0,00                      | 166,52                          |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Argininhydrochlorid</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20657-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum; Argininum hydrochloricum; L-Argininhydrochlorid

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Argininhydrochlorid     | 8     | 6     | 24    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lysinhydrochlorid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 82,00                  | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz            | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1306023-01 | 21776     | 60       | AR-15-FG-008412-01 |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1603033    | 22512     | 40       | 20160425*          |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1610042    | 22877     | 40       | 20161128*          |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1904014    | 24628     | 40       | 20190509*          |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2008024    | 25338     | 40       | 20200909*          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2105005          | 25673     | 40       | 20210531*  |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2206021          | 26424     | 40       | 20221206*  |
| Fagron    | Argininhydrochlorid | 22B28-B04-220548 | 26163     | 40       | 20220602   |
| Fagron    | Argininhydrochlorid | 22B28-B04-220548 | 26163SI   | 20       | 20220602   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1711014 | 23875     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1809012 | 24313     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 1909026 | 24937     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2004004 | 25141     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2011006 | 25460     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2201019 | 25922     | 40       |
| Euro OTC  | Argininhydrochlorid | 2201019 | 25922SI   | 10       |

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

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



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

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

- 51 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| EuRho                   | Argininhydrochlorid | 1306023-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1306023-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1603033-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1610042-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1610042-02       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1711014-01       | 2        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 1909026-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2004004-01       | 2        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2008024-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2011006-01       | 2        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 21011967         | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2105005-01       | 8        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2105005-02       | 2        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2201019-01       | 6        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | 2202019-01       | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | L1212009-01      | 3        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | L1407040-01      | 1        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | L1407040-02      | 3        |
| Euro OTC                | Argininhydrochlorid | L1506023-01      | 3        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 12C20-N08        | 1        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 13J28-B03        | 2        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 13J28-B03-287766 | 1        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 13j28-b03-287768 | 1        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 13j28-B03-287768 | 1        |
| Fagron                  | Argininhydrochlorid | 13J28-B032x      | 1        |
| Hirundo Products Ver... | Argininhydrochlorid | 6412784-152      | 2        |
| Pure encapsulations     | Argininhydrochlorid | 50152421         | 1        |

- 222 111 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 282 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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



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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 51              | 0              | 222 111         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 88,2353 %) |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21776     | 21776              | 0,00                      | 179,34                          |
| 22512     | 22512              | 0,00                      | 180,40                          |
| 22877     | 22877              | 0,00                      | 181,46                          |
| 24628     | 24628              | 0,00                      | 181,64                          |
| 25338     | 25338              | 0,00                      | 182,56                          |
| 25673     | 25673              | 0,00                      | 181,51                          |
| 26163     | 24628              | 7,48                      | 181,29                          |
| 26424     | 26424              | 0,00                      | 177,09                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Ascorbinsäure                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20394-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbicum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ascorbinsäure           | 9     | 18    | 136   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Borsäure               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Citronensäure          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Fusidinsäure           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glutaminsäure          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Nicotinsäure           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Palmitoylascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sorbinsäure            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Stearinsäure 50        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Weinsäure              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 105,56                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12350011  | 21317     | 40       | 20121122   |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 163452    | 23062     | 40       | 20170125*  |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 171358    | 23288     | 40       | 20170524*  |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 171358    | 23293     | 40       | 20170524*  |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1607025   | 22672     | 40       | 20160801*  |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1605024   | 22680     | 40       | 20160617*  |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1609015   | 22789     | 40       | 20161006*  |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1612018   | 22918     | 40       | 20170109*  |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1911012   | 24936     | 40       | 20191204*  |
| Fagron    | Ascorbinsäure | 13G29-B07 | 21229     | 40       | 1410500    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 780 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Ascorbinsäure | 190262   | 24508     | 40       |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 192143   | 24893     | 40       |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 22001801 | 26257     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1703040  | 23128     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1703025  | 23144     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1707005          | 23553     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1708026          | 23701     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1710032          | 23891     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1901044          | 24462     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1903008          | 24634     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1909018          | 24848     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 1911013          | 24975     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 2002022          | 25126     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 2002023          | 25154     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 2307032          | 26868     | 40       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 2307033          | 26874     | 40       |
| Fagron    | Ascorbinsäure | 19G18-B03-194674 | 25041     | 40       |
| Fagron    | Ascorbinsäure | 22A21-B05-218612 | 26155     | 40       |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 22001801         | 26257SI   | 20       |
| Euro OTC  | Ascorbinsäure | 2307032          | 26868SI   | 20       |
| Fagron    | Ascorbinsäure | 22A21-B05-218612 | 26155SI   | 20       |

- 173 463 Spektren aus insgesamt 3449 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 305 Spektren von 206 *Apo-Ident*-Kunden aus 142 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 135 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-------------------------|---------------|--------------|----------|
|                         | Ascorbinsäure | 22001801006  | 2        |
|                         | Ascorbinsäure | 23000894001  | 1        |
|                         | Ascorbinsäure | 2307032-01   | 1        |
|                         | Ascorbinsäure | VC2302       | 1        |
| ACM Herba               | Ascorbinsäure | KNC0385J21   | 3        |
| ACM                     | Ascorbinsäure | Knc1035j16   | 1        |
| ACM                     | Ascorbinsäure | KNC1035J16   | 2        |
| ACM                     | Ascorbinsäure | KNC1488J14   | 6        |
| Alliance Healthcare     | Ascorbinsäure | 192143005    | 1        |
| alliance                | Ascorbinsäure | 23000894001  | 1        |
| Amos Vital GmbH/Alli... | Ascorbinsäure | L1711004     | 1        |
| Amos Vital GmbH         | Ascorbinsäure | L1411003     | 1        |
| Amos Vital              | Ascorbinsäure | L1120454     | 1        |
| Amos vital              | Ascorbinsäure | L1501004     | 1        |
| Amosvital GMBH          | Ascorbinsäure | 201084       | 1        |
| Amosvital/Fiebig        | Ascorbinsäure | L1509002     | 1        |
| apoday                  | Ascorbinsäure | HPB1804126   | 1        |
| Apolda/Noweda           | Ascorbinsäure | 15021548     | 1        |
| Atlantic chemicals      | Ascorbinsäure | DY0261921097 | 2        |
| Caelo                   | Ascorbinsäure | 1071404      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------|---------------|--------------|----------|
| Caelo     | Ascorbinsäure | 11208606     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 1121010320   | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12272601/1   | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 123456       | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 1234567      | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12349909     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12350003     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12350005     | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12350011     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 123test      | 3        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 123Test      | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 12456        | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 13341803/3   | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 14044701/3   | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 14123809     | 3        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 14123910     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 14123915     | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 14214403     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 15084503     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 15084507     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 151214588    | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 153000       | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 15300002     | 5        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 15300007     | 8        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 15359003     | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 16050403     | 4        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 16345202     | 5        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 16345204     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 16345205     | 6        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 17135803     | 6        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 17233201     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 17360301     | 8        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 17360308     | 3        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 17564875     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 18030501     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 18030503     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 18127801     | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 18127805     | 6        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 18127811     | 6        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 1812805      | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 19026202     | 6        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 192143002    | 4        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 192143005    | 7        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 192143006    | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 200003806007 | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20000988002  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20001112002  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20001112003  | 4        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20001112033  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20003806003  | 3        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20003806005  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20003806007  | 2        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 20003806018  | 3        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 2061203      | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 21001355002  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 22101302     | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 3819Q-01016  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 4116E-01016  | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | 4565487978   | 1        |
| Caelo     | Ascorbinsäure | Test         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ascorbinsäure | 20003806007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ascorbinsäure | 192143005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ascorbinsäure | 20003806003      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ascorbinsäure | 20003806018      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ascorbinsäure | 20003806003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/sana | Ascorbinsäure | 19026202         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 11208606         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 12m1253          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 1542134          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 18114802         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 18127801         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 18127811         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 19026202         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 192143005        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 20001112003      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 20003806003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 20003806005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ascorbinsäure | 20003806007      | 2        |
| Caesar & Loretz           | Ascorbinsäure | 15300007         | 1        |
| Caesar und Loretz         | Ascorbinsäure | 19026202         | 1        |
| caleo                     | Ascorbinsäure | 16345205         | 1        |
| Canea Pharma/ Phönix      | Ascorbinsäure | VC2014           | 1        |
| Canea Pharma              | Ascorbinsäure | VC1740           | 1        |
| canea, gehe               | Ascorbinsäure | VC1242           | 2        |
| Canea/Gehe/21.10.19       | Ascorbinsäure | VC1846           | 1        |
| Cealo/Gehe                | Ascorbinsäure | 17360301         | 1        |
| CSPC Weisheng             | Ascorbinsäure | 1211170065       | 1        |
| EuRho                     | Ascorbinsäure | 1710032-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 10071418         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 11121302         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 12061408         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 1607025          | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 17011404         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 17041406         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 1710032_01       | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 1710032-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 1901044-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 1909018-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 191101201        | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 200202201        | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002022-01       | 10       |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 200202202        | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002022-02       | 5        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002022-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002023          | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002023_01       | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 2002023-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | 28081303         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | DY0261921072     | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | L1202011-02      | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | L1708004         | 1        |
| Euro OTC                  | Ascorbinsäure | L60502801        | 1        |
| Fagron                    | Ascorbinsäure | 123456           | 1        |
| Fagron                    | Ascorbinsäure | 16345205         | 1        |
| Fagron                    | Ascorbinsäure | 2002022-01       | 1        |
| Fagron                    | Ascorbinsäure | 20D14-B06-201123 | 1        |
| Gatt-Koller               | Ascorbinsäure | 18020406         | 1        |
| Gatt-Koller               | Ascorbinsäure | 1802406          | 2        |
| Gehe/Canea                | Ascorbinsäure | VC2012           | 1        |
| Gehe/Gehe                 | Ascorbinsäure | L1505001         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge        | Spektren |
|-------------------------|---------------|---------------|----------|
| Gehe                    | Ascorbinsäure | 16345202      | 1        |
| Gehe                    | Ascorbinsäure | 16345205      | 1        |
| GEHE                    | Ascorbinsäure | 16345205      | 1        |
| GEHE                    | Ascorbinsäure | 18127805      | 1        |
| gehe                    | Ascorbinsäure | 23000894001   | 1        |
| Ge-Hh                   | Ascorbinsäure | 192143005     | 1        |
| Gesundform              | Ascorbinsäure | L1110704      | 1        |
| Hänseler                | Ascorbinsäure |               | 1        |
| Internet                | Ascorbinsäure | X00162LAML    | 1        |
| Kehr                    | Ascorbinsäure | 17360301      | 1        |
| KÖGL                    | Ascorbinsäure | 1900900       | 1        |
| Ningxia                 | Ascorbinsäure | 201114-C01-A  | 1        |
| Ningxia                 | Ascorbinsäure | 201115-C01-A  | 1        |
| Northeast Pharmaceut... | Ascorbinsäure | DY02622000007 | 1        |
| Northeast Pharmaceut... | Ascorbinsäure | DY02622100178 | 2        |
| Noweda                  | Ascorbinsäure | 180608-C02    | 1        |
| Noweda                  | Ascorbinsäure | 1909018-01    | 1        |
| Phoenix                 | Ascorbinsäure | 123456789     | 1        |
| Phoenix                 | Ascorbinsäure | 18127801      | 2        |
| Phoenix                 | Ascorbinsäure | 19026202      | 1        |
| Phönix                  | Ascorbinsäure | 18127805      | 1        |
| Phönix                  | Ascorbinsäure | 20003806003   | 1        |
| PHÖNIX                  | Ascorbinsäure | v002          | 1        |
| Probe aus China         | Ascorbinsäure | DY02622000011 | 1        |
| Runika                  | Ascorbinsäure | 23/10         | 1        |
| Sanacorp                | Ascorbinsäure | 20003806003   | 1        |
| SANACORP                | Ascorbinsäure | 201401318     | 1        |
| Shandong Luwei          | Ascorbinsäure | 1210111073    | 1        |
| Taoasis                 | Ascorbinsäure | 810049        | 1        |
| Wep apot                | Ascorbinsäure |               | 1        |
| wepa Apoday             | Ascorbinsäure | 2616110375431 | 1        |
| Wepa Paulus             | Ascorbinsäure | 11406201      | 1        |
| WEPA/Sanacorp           | Ascorbinsäure | 170623-C01    | 1        |
| Wepa/Wepa               | Ascorbinsäure | 1121010319    | 1        |
| Wepa                    | Ascorbinsäure | 170322-c01    | 1        |
| Wepa                    | Ascorbinsäure | 170322-C01    | 1        |
| Wepa                    | Ascorbinsäure | 180316-C01    | 1        |
| wepa                    | Ascorbinsäure | 180608-c02    | 1        |
| wepa                    | Ascorbinsäure | 180608-C02    | 1        |
| Wepa                    | Ascorbinsäure | 261120415     | 1        |
| Wepa                    | Ascorbinsäure | VC2005013     | 1        |
| Zentiva/Alliance Hea... | Ascorbinsäure | 15300007      | 1        |

- 221 857 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 174 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| Typ B | 0              | 780             | 0              | 173 463         |
| Typ C | 0              | 304             | 1              | 221 857         |

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

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2308 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,6721 % (> 98,6885 %)  |

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21229     | 21229              | 0,00                      | 188,07                          |
| 21317     | 21229              | 5,25                      | 186,16                          |
| 22672     | 22672              | 0,00                      | 190,92                          |
| 22680     | 22680              | 0,00                      | 190,57                          |
| 22789     | 22789              | 0,00                      | 198,88                          |
| 22918     | 22918              | 0,00                      | 196,64                          |
| 23062     | 23062              | 0,00                      | 192,36                          |
| 23288     | 23288              | 0,00                      | 188,09                          |
| 23293     | 23293              | 0,00                      | 188,70                          |
| 24936     | 24936              | 0,00                      | 203,35                          |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Atropinsulfat</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20653-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Atropinsulfat           | 7     | 5     | 29    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Butylscopolaminiumbromid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Homatropinhydrobromid    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Ipratropiumbromid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumdodecylsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tropicamid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium            | 80,48                  | —                              |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 47,16                          |
| Thalidomid                            | >50                    | 61,26                          |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 112,86                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 139,35                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 242,92                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 260,96                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 263,70                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 281,63                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 301,12                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 458,93                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 535,83                         |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Atropinsulfat | 11180602         | 20653     | 30       | 1405538    |
| Caelo     | Atropinsulfat | 13173808         | 21088     | 40       | 1403483    |
| Caelo     | Atropinsulfat | 13357405         | 21551     | 50       | 1504594    |
| Caelo     | Atropinsulfat | 14336806         | 21719     | 60       | 1510209    |
| Caelo     | Atropinsulfat | 14336806         | 21719SI   | 60       | 1510209    |
| Caelo     | Atropinsulfat | 15301601         | 21920     | 60       | 20150930   |
| Caelo     | Atropinsulfat | 15301601         | 21920SI   | 60       | 20150930   |
| Caelo     | Atropinsulfat | 172732           | 23682     | 40       | 20171020*  |
| Fagron    | Atropinsulfat | 16G20-B06-328437 | 22932     | 40       | 20160823   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 470 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Atropinsulfat | 16326802         | 22952                | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 170264           | 23367                | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 22002311         | 26353                | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 23002005         | 26949                | 40       |
| Fagron    | Atropinsulfat | 22E05-B03-220032 | 26298                | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 16326802         | 22952SI              | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 170264           | 23367SI              | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 172732           | 23682SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 22002311         | 26353SI              | 40       |
| Caelo     | Atropinsulfat | 23002005         | 26949SI              | 40       |
| Fagron    | Atropinsulfat | 16G20-B06-328437 | 22932SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Atropinsulfat | 22E05-B03-220032 | 26298SI              | 40       |

- 173 773 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 68 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge          | Spektren |
|-----------|---------------|-----------------|----------|
|           | Atropinsulfat | 23000208003     | 4        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 13173809        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 13357403        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 13357405        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 14336807        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 15115201        | 3        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 16326802        | 3        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 16c15b03-319166 | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 17273202        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 18099107        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 18099111        | 3        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 18276501        | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 18276510        | 2        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 192937003       | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 192937007       | 3        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 21000146001     | 1        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 21000738001     | 6        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 21000738004     | 3        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 21000738007     | 2        |
| Caelo     | Atropinsulfat | 22000757003     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge      | Spektren |
|-------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Atropinsulfat | 22002311003 | 1        |
| Caelo                   | Atropinsulfat | 70446207    | 1        |
| Caelo                   | Atropinsulfat | 738001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 18276501    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 192937007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 21000738004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 18099111    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 22000757003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 182765      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 192937      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Atropinsulfat | 192937007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Atropinsulfat | 192937003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Atropinsulfat | 192937007   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Atropinsulfat | 21000738001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Atropinsulfat | 22000757003 | 1        |
| fargon                  | Atropinsulfat | 13K01-N01   | 1        |
| Gehe                    | Atropinsulfat | 16326802    | 1        |
| GEHE                    | Atropinsulfat | 17273202    | 1        |
| Noweda                  | Atropinsulfat | 12250403    | 1        |
| Noweda                  | Atropinsulfat | 18276510    | 1        |
| Parthe Apotheke         | Atropinsulfat | 120/20      | 1        |
| Parthe Apotheke         | Atropinsulfat | 50/21       | 1        |
| Phönix                  | Atropinsulfat | 15301607    | 1        |

- 222 094 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 278 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 470             | 0              | 173 773         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 68              | 0              | 222 094         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,1765 %) |

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



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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20653     | 20653              | 0,00                      | 213,45                          |
| 21088     | 21088              | 0,00                      | 201,43                          |
| 21551     | 21551              | 0,00                      | 211,17                          |
| 21719     | 21719              | 0,00                      | 155,32                          |
| 21920     | 21719              | 20,93                     | 178,21                          |
| 22932     | 21088              | 18,25                     | 196,26                          |
| 23682     | 23682              | 0,00                      | 164,43                          |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bacitracin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20851-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bacitracin              | 6     | 4     | 99    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Biotin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Gramicidin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ribavirin          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tyrothricin        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 36,04                  | 22,89                          |
| Colistinsulfat                           | 59,76                  | 18,99                          |
| :                                        | :                      | :                              |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 54,35                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 54,90                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 56,51                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 72,05                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 72,21                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 73,44                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 74,25                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 77,83                          |
| Estriol                                  | >50                    | 80,13                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 108,14                         |
| Riboflavin                               | >50                    | 130,42                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 154,99                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 187,42                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 214,91                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 215,52                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 220,91                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 262,85                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 267,03                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 346,02                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 369,01                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 415,29                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 471,06                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 473,42                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 525,49                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 673,04                         |
| Fructose                                 | >50                    | 725,57                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 736,45                         |

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

### Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz   | Charge            | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|-------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Bacitracin | 13A-03-N11        | 20851     | 40       | 1401189    |
| Fagron    | Bacitracin | 14A21-B09-292909  | 21657     | 60       | 1511741    |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03-296243  | 21686     | 60       | 1503715    |
| Fagron    | Bacitracin | 15C12-B06-309185  | 21898     | 60       | 20150324   |
| Fagron    | Bacitracin | 15C12-B06-309185  | 21986     | 60       | 9466       |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-322939  | 22739     | 40       | 20160421   |
| Fagron    | Bacitracin | 20E-14-F01-373034 | 25374     | 40       | 20200828   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Bacitracin | 16I12-B03-334194 | 23531     | 40       |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-343685 | 23933     | 40       |
| Fagron    | Bacitracin | 18K14-B04-358690 | 24815     | 40       |
| Fagron    | Bacitracin | 23A04-B07-225071 | 26603     | 40       |
| Fagron    | Bacitracin | 23A04-B07-225071 | 26603SI   | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 299 Spektren von 169 *Apo-Ident*-Kunden aus 110 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 99 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz   | Charge           | Spektren |
|------------------|------------|------------------|----------|
|                  | Bacitracin | 23A04-B07-225070 | 1        |
| 18K14-B04-367499 | Bacitracin | Fagron           | 1        |
| AHD              | Bacitracin | 17L11-B02-344244 | 1        |
| Bombastus        | Bacitracin | 17L11-B02-354799 | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 14A21-B09-292908 | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 14E23-B03-296243 | 2        |
| Caelo            | Bacitracin | 15080605         | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 15C12-B06-317782 | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 16/12-B03        | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 16B17-B03        | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 16I12-B03-331152 | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 17L11-B02-343685 | 1        |
| Caelo            | Bacitracin | 17L11-B02-354799 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Caelo     | Bacitracin | 17L11-B02-357635 | 1        |
| Caelo     | Bacitracin | C2280092         | 1        |
| Caelo     | Bacitracin | F01-3732508      | 2        |
| Euro OTC  | Bacitracin | 17L11-B02-348461 | 1        |
| fag       | Bacitracin | 17L11-B02-346531 | 1        |
| Fagraon   | Bacitracin | 14E23-B03-303424 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin |                  | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 11J17-N01        | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 12G12-N17        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 13A03-N11        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 13B25-B01        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 13C13-N10        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 13D26-N08        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 14A21-B09        | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 14A21-B09-290643 | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 14A21-B09-290645 | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 14A21-B09-292908 | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03        | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 14e23-b03-296243 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03-296243 | 6        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03-296245 | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23B03303424   | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23B03-303424  | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03-303424 | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 14E23-B03-333424 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 15C12-B06        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 15C12-B06-309185 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 15C12-B06-317782 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12-B03-329401 | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12-B03-331152 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12-B03-334052 | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12-B03-334701 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12B03335331   | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16/12-B03-335331 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 1612-B033-334052 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03        | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-321315 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16b17-b03-322891 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-b03-322891 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-322891 | 10       |
| Fagron    | Bacitracin | 16b17-b03-322939 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-322939 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-323876 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17b03325856   | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17B03325856   | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16B17-B03-325856 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16I12-B03        | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 16I12-B03-329401 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16i12-b03-334052 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 16I12-B03-334052 | 5        |
| Fagron    | Bacitracin | 16I12-B03-335331 | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-802        | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02        | 9        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02_357635 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-343685 | 14       |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-343686 | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-346531 | 3        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-346961 | 2        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11B02348461   | 1        |
| Fagron    | Bacitracin | 17L11-B02-348461 | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Bacitracin | 17L11-B02-35400  | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 17L11-B02-354799 | 8        |
| Fagron                  | Bacitracin | 17L11B02357635   | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 17L11-B02-357635 | 7        |
| Fagron                  | Bacitracin | 17L11-B02-357980 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04        | 10       |
| Fagron                  | Bacitracin | 18k14-B04-358690 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-358690 | 17       |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-358692 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14B04363373   | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04363373  | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-363373 | 6        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-367499 | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-368113 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B0463373   | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 18K14-B04-363374 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 20E14-F01        | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | 20E14-F01-373033 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 20E14-F01-373258 | 6        |
| Fagron                  | Bacitracin | 20K20-F02-376064 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 211531           | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 21H03_B04_220048 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 21H03-804-216119 | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 21H03-B04-216119 | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | 21H03-B04-220048 | 2        |
| Fagron                  | Bacitracin | 28051509         | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 2917M-03314      | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 31071503         | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | 358690           | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | B04-3633703      | 2        |
| Fagron                  | Bacitracin | B04-3633704      | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | B04-3674909      | 2        |
| Fagron                  | Bacitracin | B04-3681103      | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2208111         | 2        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280017         | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280054         | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280065         | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280092         | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280111         | 8        |
| Fagron                  | Bacitracin | C2280138         | 3        |
| Fagron                  | Bacitracin | F01-3730303      | 1        |
| Fagron                  | Bacitracin | F01-3732508      | 4        |
| Fargon - Alliance He... | Bacitracin | 21H03-B04-216119 | 1        |
| Fargon/Gehe             | Bacitracin | C2280092         | 1        |
| Fargon/Phönix           | Bacitracin | 15C12-B06-312975 | 1        |
| Fargon/Phönix           | Bacitracin | 18K14-B04        | 1        |
| Fargon                  | Bacitracin | 16B17-B03-325856 | 2        |
| fargon                  | Bacitracin | 17L11-B02-357635 | 1        |
| Fargron                 | Bacitracin | 16/14-b03-334701 | 1        |
| Fischar/ Now            | Bacitracin | 18K14-B04-367499 | 2        |
| Fragon/ Gehe            | Bacitracin | 17L11-B02        | 1        |
| Fragon/Phönix           | Bacitracin | 16/12-B03-329401 | 1        |
| Gehe                    | Bacitracin | 16/12-B03-331185 | 1        |
| Gehe                    | Bacitracin | 16B17-B03-322891 | 1        |
| Gehe                    | Bacitracin | 17L11-B02-343685 | 1        |
| Gehe                    | Bacitracin | 17L11-B02-346531 | 1        |
| Gehe                    | Bacitracin | 17L11-B02-348461 | 1        |
| gehe                    | Bacitracin | 21H03-B04-216120 | 2        |
| Gehe                    | Bacitracin | C2280065         | 1        |
| Geibo/ Fargron          | Bacitracin | 16B17-B03-322891 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz   | Charge           | Spektren |
|---------------|------------|------------------|----------|
| Geilenkirchen | Bacitracin | 16/12-B03-329401 | 1        |
| Kehr          | Bacitracin | 16B17-B03-322891 | 1        |
| Noweda        | Bacitracin | 17L11-B02-346961 | 2        |
| Noweda        | Bacitracin | 17L11-B02-354800 | 3        |
| Noweda        | Bacitracin | 18K14-B04-363373 | 1        |
| Phönix Gotha  | Bacitracin | C2280010         | 1        |
| Phönix        | Bacitracin | c2280065         | 1        |
| Sanacorp      | Bacitracin | 18K14-B04        | 1        |
| Sanacorp      | Bacitracin | 20E14-F01-373258 | 1        |
| Sanacorp      | Bacitracin | 21H03-B04-220048 | 1        |
| sanacorp      | Bacitracin | 2280111          | 1        |

- 221 863 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 200 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 297             | 2              | 221 863         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,3311 % (> 98,3278 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20851     | 20851              | 0,00                      | 59,74                           |
| 21657     | 21657              | 0,00                      | 64,60                           |
| 21686     | 21686              | 0,00                      | 68,54                           |
| 21898     | 21986              | 12,82                     | 69,70                           |
| 21986     | 21986              | 0,00                      | 67,91                           |
| 22739     | 20851              | 14,79                     | 64,65                           |
| 25374     | 21686              | 21,71                     | 75,50                           |

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Baclofen**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 23375-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Baclofen; Baclofenum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Baclofen                | 4     | 3     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

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

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol | 126,58                 | –                              |

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

## Kalibrierproben

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

| Lieferant | Substanz | Charge             | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|--------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Baclofen | 21D09-F05-377817   | 25716     | 50       | 20210503           |
| Fagron    | Baclofen | 21K12-B21-221120   | 26177     | 40       | 20211222           |
| Fagron    | Baclofen | 21K12-B21-221120   | 26177SI   | 20       | 20211222           |
| Fagron    | Baclofen | 22K19-B06-225423   | 26463     | 40       | 20221201           |
| Inresa    | Baclofen | 206031617/09062017 | 23376     | 40       | AR-17-FG-018577-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Baclofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 941 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

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

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

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

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Baclofen | 18I28-B02-356294 | 24444     | 40       |
| Fagron    | Baclofen | 20J01-F06-374476 | 25489     | 40       |
| Fagron    | Baclofen | 23G19-B03-230417 | 26912     | 40       |
| Fagron    | Baclofen | 23G19-B03-230417 | 26912SI   | 20       |

- 174103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 20 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Baclofen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
|           | Baclofen | 22K19-B06-225423 | 3        |
| Fagron    | Baclofen | 202022126        | 2        |
| Fagron    | Baclofen | 21D09-F05        | 2        |
| Fagron    | Baclofen | 21d09-f05-377817 | 1        |
| Fagron    | Baclofen | 21D09-F05377817  | 1        |
| Fagron    | Baclofen | 21D09-F05-377817 | 11       |

- 222142 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47302 Chargen von 719 weiteren Substan-

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

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 148 941         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 1              | 222 142         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,0000 % (> 80,0000 %)  |

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

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

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

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23376     | 23376              | 0,00                      | 207,59                          |
| 25716     | 23376              | 7,81                      | 215,12                          |
| 26177     | 23376              | 10,08                     | 214,50                          |
| 26463     | 23376              | 16,02                     | 202,44                          |

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

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



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Beclometasondipropionat</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21046-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat; Beclometasoni dipropionas; Beclometasonum dipropionicum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

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

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

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

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Beclometasondipropionat | 6     | 3     | 39    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethasondipropionat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Budesonid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clobetasolpropionat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethasonisonicotinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Mometasonfuroat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Testosteronpropionat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

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

- [Submodell 15](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

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

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

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

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Clobetasolpropionat     | 53,52                  | 58,11                          |
| ⋮                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Betamethasondipropionat | >50                    | 33,20                          |

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

## Kalibrierproben

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



| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1203022-03       | 21634     | 55       | 1509281    |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1203022-03       | 21995     | 60       | 20120424   |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1502032          | 22989     | 40       | 20150327*  |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1502032          | 22989SI   | 30       | 20150327*  |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1502032          | 24869     | 40       | 20190828*  |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 13I05-N03        | 21046     | 60       | 1511689    |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-293328 | 21554     | 40       | 20140508   |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-296353 | 21977     | 60       | 20140508   |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-296353 | 21977SI   | 29       | 20140508   |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 20C17-F03-376057 | 25743     | 40       | 20200518   |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 20C17-F03-376057 | 25743SI   | 32       | 20200518   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 486 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 645 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 279 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 15F29-B09-314376 | 23104     | 40       |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-342082 | 23930     | 40       |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 19J02-F03-374146 | 25717     | 50       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1203022-03       | 21634 <sup>†</sup>   | 5        |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1203022-03       | 21995SI <sup>†</sup> | 28       |
| Euro OTC  | Beclometasondipropionat | 1502032          | 24869SI <sup>†</sup> | 31       |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 15F29-B09-314376 | 23104SI              | 20       |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-342082 | 23930SI              | 25       |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 19J02-F03-374146 | 25717SI              | 40       |

- 173 964 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 78 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz                | Charge           | Spektren |
|--------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caelo        | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-293326 | 1        |
| Caelo        | Beclometasondipropionat | 13I05-N03        | 2        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1203022-01       | 2        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1203022-03       | 1        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1502032          | 1        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1502032-01       | 1        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1502032-02       | 3        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 1502032-03       | 2        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | 18041820         | 1        |
| Euro OTC     | Beclometasondipropionat | C0783111020      | 1        |
| Fagro/Noweda | Beclometasondipropionat | 14D04-B04-302335 | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat |                  | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 11F28-N02        | 2        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 11L01-N03        | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 12D12-N03        | 4        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 12G04-N11        | 3        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13/05-N03        | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13/05-N03        | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13E02-B40        | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-293327 | 4        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-293328 | 2        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-296353 | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13E02-B40-296354 | 2        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13I05N03         | 1        |
| Fagron       | Beclometasondipropionat | 13I05-N03        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 14D04-B04-302335  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 14D04-B04302336   | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 14D04-B04-302336  | 3        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 15F29-B09-314376  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-318877  | 3        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-322517  | 2        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-333670  | 2        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 16B16-B03-342082  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 18C05-B01-347367  | 3        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 18C05-B01-347369  | 5        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 18C05-B01-351434  | 2        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 18C05-B01-358708  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 19J02-F03         | 3        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 19J02-F03-365513  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 21K15-B03-213638  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | 21K15-B03-226133  | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | BMD/M/021/19      | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | C0783/112020      | 1        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | F03-3741405       | 2        |
| Fagron    | Beclometasondipropionat | P-26061721/322517 | 1        |
| fragon    | Beclometasondipropionat | 700721-0004       | 1        |

- 222 084 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 264 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

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

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 486             | 0              | 148 645         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 279             | 0              | 173 964         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 77              | 1              | 222 084         |

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

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7654 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8495 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,7179 % (> 94,8718 %)  |

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

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

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

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

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21046     | 21046              | 0,00                      | 63,47                           |
| 21554     | 21634              | 5,24                      | 57,74                           |
| 21634     | 21634              | 0,00                      | 57,44                           |
| 21977     | 24869              | 5,01                      | 62,19                           |
| 21995     | 24869              | 6,84                      | 62,67                           |
| 22989     | 22989              | 0,00                      | 60,82                           |
| 24869     | 24869              | 0,00                      | 61,07                           |
| 25743     | 24869              | 5,36                      | 62,74                           |

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

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzocain**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20211-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Benzocain; Benzocainum

## Besondere Hinweise

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

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

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

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

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Benzocain               | 9     | 8     | 187   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cocainhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Oxybuprocainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracain                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracainhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 174,99                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Benzocain | 12341904 | 20843     | 40       | 1411055    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Benzocain | 13213509         | 21563     | 60       | 1706017    |
| Caelo     | Benzocain | 20000972         | 25195     | 40       | 20200513*  |
| Caelo     | Benzocain | 22002349         | 26493     | 40       | 20221011*  |
| Caelo     | Benzocain | 22002349         | 26493SI   | 20       | 20221011*  |
| Euro OTC  | Benzocain | 2207016          | 26346     | 40       | 20221013*  |
| Euro OTC  | Benzocain | 2207016          | 26346SI   | 20       | 20221013*  |
| Fagron    | Benzocain | 12E04-N06        | 21083     | 30       | 20120607   |
| Fagron    | Benzocain | 14G02-B01-306980 | 23569     | 40       | 20140723   |
| Fagron    | Benzocain | 16D13-B01-342411 | 23986     | 40       | 1807429    |
| Fagron    | Benzocain | 19J11-B11-195266 | 25172     | 40       | 20191031   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 721 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 350 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Benzocain | 161740   | 22641     | 40       |
| Caelo     | Benzocain | 172174   | 23628     | 40       |
| Caelo     | Benzocain | 182778   | 24378     | 40       |
| Caelo     | Benzocain | 190220   | 24531     | 40       |
| Caelo     | Benzocain | 20002741 | 25616     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Benzocain | 210001141        | 25642     | 40       |
| Caelo     | Benzocain | 21003052         | 25854     | 50       |
| Fagron    | Benzocain | 22A15-B10-220491 | 26183     | 40       |
| Fagron    | Benzocain | 22A15-B10-220491 | 26183SI   | 20       |

- 173 893 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 762 Spektren von 395 *Apo-Ident*-Kunden aus 201 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 187 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz  | Charge           | Spektren |
|----------------|-----------|------------------|----------|
|                | Benzocain | 21003052007      | 1        |
|                | Benzocain | 22002349001      | 7        |
|                | Benzocain | 22002349007      | 1        |
| ACM            | Benzocain | KNC1643J15       | 1        |
| AHD            | Benzocain | 16174001         | 1        |
| Alliance       | Benzocain | 22002349001      | 1        |
| Anzag / Noweda | Benzocain | 1321351          | 1        |
| Beiersdorf     | Benzocain | 15227314         | 1        |
| Bombastus      | Benzocain | B02-2007200      | 2        |
| Caelo          | Benzocain |                  | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 1(19022001)      | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 10072603         | 3        |
| Caelo          | Benzocain | 11031703         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 11127506         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 11127508         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 1119E-01118      | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 12115007         | 4        |
| Caelo          | Benzocain | 12115008         | 2        |
| Caelo          | Benzocain | 12115011         | 3        |
| Caelo          | Benzocain | 12341904         | 6        |
| Caelo          | Benzocain | 12341906         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 13213502         | 5        |
| Caelo          | Benzocain | 13213509         | 8        |
| Caelo          | Benzocain | 13213515         | 4        |
| Caelo          | Benzocain | 13213516         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 13213518         | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 13L06-B02        | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 13L06-B02-294112 | 2        |
| Caelo          | Benzocain | 14277502         | 4        |
| Caelo          | Benzocain | 1515I-01118      | 1        |
| Caelo          | Benzocain | 15227301         | 2        |
| Caelo          | Benzocain | 15227302         | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Benzocain | 15227307           | 4        |
| Caelo     | Benzocain | 15227311           | 3        |
| Caelo     | Benzocain | 15227312           | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 15227313           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 15227314           | 4        |
| Caelo     | Benzocain | 15227315           | 8        |
| Caelo     | Benzocain | 15227315I-201016-1 | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 15227317           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 15C19-B04-322019   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 15c19-b04-325359   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16030403           | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 16174001           | 8        |
| Caelo     | Benzocain | 16174001I-290517   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16174005           | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 16174007           | 9        |
| Caelo     | Benzocain | 161740075429       | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 161740077          | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16174008           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16174014           | 16       |
| Caelo     | Benzocain | 16174015           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16174017           | 6        |
| Caelo     | Benzocain | 16174019           | 12       |
| Caelo     | Benzocain | 161740195459       | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16174020           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16D13-B01_348062   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16D13-B01-334195   | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 16D13-B01-342411   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16D13-B01-345969   | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 16D13-B01-348062   | 3        |
| Caelo     | Benzocain | 18018801           | 14       |
| Caelo     | Benzocain | 18018804           | 12       |
| Caelo     | Benzocain | 18018805           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 18018806           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 18018808           | 7        |
| Caelo     | Benzocain | 18018810           | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 18041803           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 18277801           | 7        |
| Caelo     | Benzocain | 18277802           | 14       |
| Caelo     | Benzocain | 18277805           | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 18277806           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 18F-B07-190519     | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 1902004            | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 19022001           | 10       |
| Caelo     | Benzocain | 19022004           | 11       |
| Caelo     | Benzocain | 19022006           | 3        |
| Caelo     | Benzocain | 19031301           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 19210006           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 192710002          | 2        |
| Caelo     | Benzocain | 192710003          | 23       |
| Caelo     | Benzocain | 192710004          | 3        |
| Caelo     | Benzocain | 192710006          | 20       |
| Caelo     | Benzocain | 19271003           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 19271006           | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 192829002          | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 20000972003        | 13       |
| Caelo     | Benzocain | 20004054001        | 3        |
| Caelo     | Benzocain | 20004055001        | 15       |
| Caelo     | Benzocain | 21000114002        | 1        |
| Caelo     | Benzocain | 21000114004        | 6        |
| Caelo     | Benzocain | 21000114005        | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                     | Benzocain | 21000114006      | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 21003052004      | 7        |
| Caelo                     | Benzocain | 21003052005      | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 21003052007      | 5        |
| Caelo                     | Benzocain | 2412M-01118      | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 3784947          | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 5021401          | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 6031501          | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 718E-01118       | 1        |
| Caelo                     | Benzocain | 91062169         | 1        |
| Caesaer/Jenne             | Benzocain | 16174019         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 18277801         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 16174019         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 1927100          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 20004055001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 192710006        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 192710006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Benzocain | 192710006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 18277801         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 19022001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Benzocain | 21000114004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 21000114005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 21003052004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Benzocain | 21000114002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 192710003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 20000972003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzocain | 505500001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 18018808         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 18277801         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 18277802         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 18277806         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 19022001         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 19022004         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 19022006         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 192710003        | 15       |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Benzocain | 192710003        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 192710006        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 20000972003      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 20004054001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 20004055001      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 21000114002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 21000114004      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 21000114005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 21003052004      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 21003052007      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 22002349001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzocain | 22002349005      | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...   | Benzocain | 192710003        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Benzocain | 18277801         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Benzocain | 192710003        | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Benzocain | 20004055001      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Benzocain | 21000114004      | 1        |
| Caesar Loretz             | Benzocain | 192710006        | 1        |
| Caleo/Phoenix             | Benzocain | 20004055001      | 1        |
| Cealo                     | Benzocain | 21000114002      | 1        |
| Changzhou Sunlight P...   | Benzocain | 192710003        | 1        |
| Changzhou/Noweda          | Benzocain | C0011905005      | 1        |
| Euro OTC                  | Benzocain | 13L06-B02-297505 | 1        |
| Euro OTC                  | Benzocain | 15227313         | 1        |
| Euro OTC                  | Benzocain | 15227314         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------|-----------|-------------------|----------|
| Fagrin/Gehe | Benzocain | 15C19-B04         | 1        |
| Fagron      | Benzocain |                   | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 104210-0001       | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 10K02-N01         | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11/22-N03         | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11/22-N3          | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11K08-B40         | 4        |
| Fagron      | Benzocain | 11K08-B40-291840  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11k08-b40-291841  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11k08-B40-291841  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 11K08-B40-291841  | 6        |
| Fagron      | Benzocain | 12341904          | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 12E014-N06        | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 12E04-N06         | 9        |
| Fagron      | Benzocain | 12H10-N06         | 3        |
| Fagron      | Benzocain | 13F06N10          | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 13F06-N10         | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02         | 4        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02_297505  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02-294100  | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02-294112  | 4        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02-300480  | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 13106-B02-300494  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06-B02-300494  | 5        |
| Fagron      | Benzocain | 13L06Bo2          | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 14G02-B01-306980  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 14G02-B01-310324  | 8        |
| Fagron      | Benzocain | 14G02B01318318    | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 14G02-B01-318318  | 3        |
| Fagron      | Benzocain | 15227307          | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 15C19-B04         | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 15C19-B04-308254  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 15C19-B04-316239  | 3        |
| Fagron      | Benzocain | 15C19-B04-322019  | 7        |
| Fagron      | Benzocain | 15c19-b04-325359  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 15C19-B04-325359  | 3        |
| Fagron      | Benzocain | 15C-19-B04-325359 | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D113-B01-345969 | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13             | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13_B01_348062  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01         | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13B01330168    | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-330168  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-b01-334195  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-334195  | 3        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-337264  | 4        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13B01341861    | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-341861  | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 16d13-b01-342411  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-342411  | 5        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13B01345969    | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-345969  | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 16D13-B01-348062  | 4        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18-B50         | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18B50352167    | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18-B50-352167  | 2        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18B50352171    | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18-B50-352171  | 5        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18B50-353577   | 1        |
| Fagron      | Benzocain | 18F18-B50-353577  | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant       | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron          | Benzocain | 18F18-B50-35377   | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18F18B50355282    | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18F29-B07         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18F29-B07-190519  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18f29b07190519    | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18F29B07190519    | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18F29-B07-190519  | 19       |
| Fagron          | Benzocain | 18F-B50           | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 18J31-B02         | 2        |
| Fagron          | Benzocain | 18J31-B02-193431  | 10       |
| Fagron          | Benzocain | 18J31-B02         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 19G02-B04         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 19J11-B11         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 19J11-B11-195266  | 8        |
| Fagron          | Benzocain | 19J11-B11-2000500 | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 19J11-B11-200500  | 5        |
| Fagron          | Benzocain | 202522/1          | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20817-801-201337  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20B17B01201337    | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20B17-B01-201337  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20C09-B02         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20C09-B02-200720  | 8        |
| Fagron          | Benzocain | 20C09B02-2007200  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20G27-B05-201740  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 21A26-B18         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 21A26-B18-204192  | 2        |
| Fagron          | Benzocain | 21D13-B03-210845  | 2        |
| Fagron          | Benzocain | 21G17-B07-214449  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 21J21-B01         | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 21J21-B01-218075  | 2        |
| Fagron          | Benzocain | 22G25-B01-222567  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 20G27-B05-201740  | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 400313            | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 4413E-01118       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | 581015            | 2        |
| Fagron          | Benzocain | B01-2005307       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | B02-2007200       | 2        |
| Fagron          | Benzocain | B11-1952606       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | B11-2005000       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | BZ-08/11-12       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | BZ-27/1112        | 1        |
| Fagron          | Benzocain | C0011803001       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | C0011911003       | 1        |
| Fagron          | Benzocain | C0012106001       | 1        |
| Fargon/Sana     | Benzocain | 11K08-290049      | 1        |
| Fargon/Sanacorp | Benzocain | 20C09-B02_200720  | 1        |
| Fargon          | Benzocain | 12H10-N06         | 1        |
| Fargon          | Benzocain | 13L06-B02-294112  | 1        |
| Fiebig          | Benzocain | 13L06-B02-300494  | 1        |
| Fiebig          | Benzocain | 15C19-B04-325359  | 1        |
| Fiebig          | Benzocain | 18018801          | 1        |
| Fragon          | Benzocain | B02-2007200       | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 111214            | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 15C19-B04         | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 16D13-B01-337264  | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 18018801          | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 18018808          | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 18277801          | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 18J31-B02-193431  | 1        |
| Gehe            | Benzocain | 20004055001       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Gehe                    | Benzocain | 22G25-B01-227344 | 1        |
| Geibo                   | Benzocain | 22G25-B01-227344 | 1        |
| Jenne / Fargon          | Benzocain | 16D13-B01-337264 | 1        |
| Jenne                   | Benzocain | 21003052004      | 1        |
| Kehr                    | Benzocain | 15C19-B04-325359 | 1        |
| Kehr                    | Benzocain | 16D13-B01-330168 | 1        |
| L12                     | Benzocain | 16D13-B01-348062 | 1        |
| Mömerzheim              | Benzocain | 18018804         | 2        |
| Noweda                  | Benzocain | 15227313         | 1        |
| Noweda                  | Benzocain | 18018804         | 1        |
| Noweda                  | Benzocain | 192710003        | 2        |
| Noweda                  | Benzocain | 20000972003      | 1        |
| Noweda                  | Benzocain | 21000114005      | 1        |
| otto geilenkirchen      | Benzocain | 192710006        | 1        |
| Phoenix                 | Benzocain | 12H10-N06        | 1        |
| Phoenix                 | Benzocain | 19022001         | 2        |
| Phoenix                 | Benzocain | 19022006         | 1        |
| Phoenix                 | Benzocain | 192710006        | 1        |
| Phönix                  | Benzocain | 13F06-N10        | 1        |
| Phönix                  | Benzocain | 20004055001      | 1        |
| s.Prüfprotokoll         | Benzocain |                  | 1        |
| Sanacorp W.E:07.01.1... | Benzocain | 13213502         | 1        |
| Sanacorp                | Benzocain | 13213502         | 1        |
| Sanacorp                | Benzocain | 13213506         | 1        |
| Sanacorp                | Benzocain | 18018801         | 1        |

- 221 400 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 111 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzocain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 148 721         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 350             | 0              | 173 893         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 759             | 3              | 221 400         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2857 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,6063 % (> 99,2126 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20843     | 20843              | 0,00                      | 283,35                          |
| 21083     | 21563              | 57,15                     | 267,76                          |
| 21563     | 21563              | 0,00                      | 280,29                          |
| 23569     | 23986              | 6,59                      | 282,74                          |
| 23986     | 23986              | 0,00                      | 282,59                          |
| 25172     | 21563              | 11,43                     | 280,47                          |
| 25195     | 25195              | 0,00                      | 281,57                          |
| 26346     | 26346              | 0,00                      | 277,48                          |
| 26493     | 26493              | 0,00                      | 277,23                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Benzoessäure**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20041-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Benzoessäure; Acidum benzoicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Benzoessäure            | 4     | 2     | 28    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                     | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| 4-Aminobenzoessäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Nicotinsäure        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol                  | 72,54                  | 13,34                          |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 33,73                          |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 54,06                          |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 62,25                          |
| Eosin gelblich             | >50                    | 220,87                         |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 328,66                         |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 661,20                         |
| Tannin                     | >50                    | 1493,00                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Benzoessäure | 13391310 | 21458     | 60       | 20131216   |
| Caelo     | Benzoessäure | 15084614 | 22664     | 40       | 20150318   |
| Caelo     | Benzoessäure | 15084611 | 23095     | 40       | 20150318   |
| Caelo     | Benzoessäure | 15084614 | 23096     | 40       | 1707644    |
| Caelo     | Benzoessäure | 15084614 | 23726     | 40       | 20150318   |
| Caelo     | Benzoessäure | 23001052 | 26693     | 40       | 20230601*  |
| Caelo     | Benzoessäure | 23001052 | 26693SI   | 20       | 20230601*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Benzoessäure | 162701 | 24027     | 40       |
| Caelo     | Benzoessäure | 190752 | 24532     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 96 Spektren von 69 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz     | Charge        | Spektren |
|---------------------------|--------------|---------------|----------|
| ACM                       | Benzoessäure | KNC0396J17    | 1        |
| ACM                       | Benzoessäure | KNC0558J15    | 1        |
| Anza                      | Benzoessäure | 16001702      | 1        |
| Anzag                     | Benzoessäure | 16001708      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 10156104      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 13074605      | 3        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 13074610      | 4        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 1339120       | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 13391310      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 13391314      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 13391320      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 15084603      | 3        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 15084607      | 4        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 15084614      | 2        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 15084701      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 16001702      | 2        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 16001708      | 2        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 16001714      | 7        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327003      | 2        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327004      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327006      | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327009      | 2        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 1732701       | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327013      | 6        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 17327101      | 10       |
| Caelo                     | Benzoessäure | 190752007     | 6        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 20003734002   | 4        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 20003734004   | 1        |
| Caelo                     | Benzoessäure | 20003734006   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Benzoessäure | 17327013      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Benzoessäure | 20003734004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 17327003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 17327006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 17327009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 17327013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 190752007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 20003734006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Benzoessäure | 20003734013   | 1        |
| Caleo/Phoenix             | Benzoessäure | 15084607      | 1        |
| Cealo, GEHE               | Benzoessäure | 20003734002   | 1        |
| Cealo                     | Benzoessäure | 13391314      | 1        |
| Fresenius                 | Benzoessäure | 80715102      | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix     | Benzoessäure | 2992/07131314 | 2        |
| Phönix                    | Benzoessäure | 13074605      | 2        |
| Phönix                    | Benzoessäure | 16001714      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Spektren |
|-----------|--------------|----------|----------|
| Phönix    | Benzoessäure | 17327003 | 1        |
| Sanacorp  | Benzoessäure | 16001714 | 1        |

- 222 066 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 278 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzoessäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 96              | 0              | 222 066         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzoessäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 93,7500 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21458     | 23096              | 17,27                     | 118,52                          |
| 22664     | 26693              | 16,09                     | 118,27                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23095     | 26693                  | 14,99                        | 117,83                             |
| 23096     | 23096                  | 0,00                         | 121,43                             |
| 23726     | 23096                  | 7,94                         | 121,26                             |
| 26693     | 26693                  | 0,00                         | 122,57                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Benzydaminhydrochlorid</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20624-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum; Benzydaminum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Benzydaminhydrochlorid  | 6     | 5     | 84    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Tetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxepinhydrochlorid | 59,49                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|--------------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Audor Pharma | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004B  | 24411     | 40       | 20180418           |
| Euro OTC     | Benzydaminhydrochlorid | 2011014          | 25596     | 40       | 20210310*          |
| Euro OTC     | Benzydaminhydrochlorid | 2011014-01       | 25781     | 50       | 20210317           |
| Fagron       | Benzydaminhydrochlorid | 14I30-B04-300713 | 21699     | 45       | AR-15-FG-015977-01 |
| Fagron       | Benzydaminhydrochlorid | 15I17-B02-315060 | 22268     | 60       | 20151211           |
| Fagron       | Benzydaminhydrochlorid | 20K16-F04-375883 | 25718     | 50       | 20210105           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 285 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 846 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzylaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Benzylaminhydrochlorid | 2201027          | 25967     | 40       |
| Euro OTC  | Benzylaminhydrochlorid | 2301015          | 26587     | 40       |
| Fagron    | Benzylaminhydrochlorid | 16D05-B50-332333 | 23203     | 40       |
| Fagron    | Benzylaminhydrochlorid | 17H01-B03-345050 | 23942     | 40       |
| Fagron    | Benzylaminhydrochlorid | 18H29-B02-355663 | 24445     | 40       |
| Euro OTC  | Benzylaminhydrochlorid | 2201027          | 25967SI   | 10       |
| Euro OTC  | Benzylaminhydrochlorid | 2301015          | 26587SI   | 20       |
| Fagron    | Benzylaminhydrochlorid | 16D05-B50-332333 | 23204     | 40       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 222 Spektren von 180 *Apo-Ident*-Kunden aus 90 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 83 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz               | Charge           | Spektren |
|------------------|------------------------|------------------|----------|
|                  | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-219520 | 2        |
|                  | Benzydaminhydrochlorid | 2201027-01       | 1        |
|                  | Benzydaminhydrochlorid | 2201027-02       | 2        |
| 20E13-F02_373489 | Benzydaminhydrochlorid | Fagron           | 1        |
| Anzag/ Audov     | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004B  | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01        | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | 300111702007     | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | 300111702007b    | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | 300111702007B    | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | 300111801004B    | 3        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | AP3000111801004B | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | AP300111702007   | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | AP300111702007B  | 6        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004   | 1        |
| Audor Pharma     | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004B  | 6        |
| Bal Pharma       | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004B  | 1        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 12K07-N16        | 1        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03-345050 | 2        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 1803309P         | 1        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 18H29B02355663   | 1        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 18H29B02-358710  | 1        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-358710 | 2        |
| Caelo            | Benzydaminhydrochlorid | 1903303P         | 1        |
| Centaur / Gehe   | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-361603 | 1        |
| Euro OTC         | Benzydaminhydrochlorid | 2001026-01       | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid |                  | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 12C20-N02        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 12J10-N03        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 12K07-N16        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 13A15-N03        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 13H19_N06        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 13H19-N06        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 14B25-B01-294054 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 1503309P         | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 1503313P         | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 1503315P         | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 15A14-B05        | 2        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 15A14-B05-303068 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 15A14-B05-307102 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 15A14-B05-307103 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 15I17-B02        | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16B09-B05-318272 | 3        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16B09-B05-318273 | 2        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16B09-B05-320007 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16d05-b50-332333 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16D05-B50-332333 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16D05-b50-332334 | 1        |
| Fagron           | Benzydaminhydrochlorid | 16D05-B50-332334 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz               | Charge                   | Spektren |
|---------------|------------------------|--------------------------|----------|
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 1703305P                 | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03                | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03_34641          | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03-345050         | 5        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03-345051         | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03-348469         | 4        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 17H01-B03-348470         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 1803309P                 | 4        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-02-358710          | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02                | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-354329         | 5        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-354330         | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-355318         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-355663         | 4        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-357424         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-358710         | 4        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-358711         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-361603         | 3        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B-357424           | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 1903303P                 | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01                | 3        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01_366695         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366695         | 10       |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366697         | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366699         | 6        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366695         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366699         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 2003305P                 | 3        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 200330SP                 | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 2003311P                 | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20E13-F02                | 8        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20E13-F02-2373489        | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20E13-F02-373391         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20E13-F02-373489         | 16       |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20E13-F02-373491         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 20K16-F04                | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 2103302P                 | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10                | 2        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-2103932        | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21g10-b10-213932         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-213932         | 17       |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-213932fagr     | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-219520         | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 220830(21G10-B10-213932) | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 25021710                 | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | 3280417                  | 1        |
| Fagron        | Benzydaminhydrochlorid | F02-3734809              | 5        |
| Fargon/Noweda | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366695         | 1        |
| Fargon        | Benzydaminhydrochlorid | 21G10-B10-213932         | 1        |
| Fragron       | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-358711         | 1        |
| Fresenius     | Benzydaminhydrochlorid | 30062015099              | 1        |
| Gehe          | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02-354329         | 1        |
| Gehe          | Benzydaminhydrochlorid | AP300111801004B          | 1        |
| GUMO          | Benzydaminhydrochlorid | 19k25-f01                | 1        |
| Phönix        | Benzydaminhydrochlorid | 19K25-F01-366695         | 1        |
| Phönix        | Benzydaminhydrochlorid | 2003305P                 | 1        |
| Phönix        | Benzydaminhydrochlorid | f02-3734809              | 1        |
| Sanacorp      | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02                | 1        |
| SANACORP      | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-B02                | 1        |
| Sanacorp      | Benzydaminhydrochlorid | 18H29-Bo2-355663         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|
| Sanacorp  | Benzylaminhydrochlorid | 20E13-F02-3734809 | 1        |
| Sanacorp  | Benzylaminhydrochlorid | 21G10-B10-213932  | 1        |

- 221 940 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 219 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Benzylaminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Benzylaminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 285             | 0              | 148 846         |
| Typ B | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| Typ C | 0              | 207             | 15             | 221 940         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Benzylaminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8947 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 93,2432 % (> 91,8919 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21699     | 21699              | 0,00                      | 121,38                          |
| 22268     | 21699              | 5,22                      | 117,23                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 24411            | 25596                          | 8,00                                 | 121,63                                     |
| 25596            | 25596                          | 0,00                                 | 120,47                                     |
| 25718            | 21699                          | 23,19                                | 126,66                                     |
| 25781            | 25596                          | 15,89                                | 123,11                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Betain-Monohydrat</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20498-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Betain-Monohydrat       | 4     | 1     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Betainhydrochlorid | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Cholinchlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 134,35                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Betain-Monohydrat | 12336602         | 20991     | 40       | 1403327    |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 14I26-B06-309878 | 21956     | 60       | 20141212   |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 18H13-B01-355585 | 24585     | 40       | 20180907   |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 20J26-B02-201459 | 25480     | 40       | 20201104   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 16H03-B04-330370 | 23092     | 40       |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 16H03-B04-330370 | 23378     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Betain-Monohydrat | 14A14-B02-292983 | 1        |
| Caelo     | Betain-Monohydrat | 4312172831       | 1        |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 16H03-B04        | 1        |
| Fagron    | Betain-Monohydrat | 16H03-B04-330370 | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betain-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20991     | 20991                  | 0,00                         | 271,71                             |
| 21956     | 20991                  | 6,44                         | 271,33                             |
| 24585     | 20991                  | 11,33                        | 266,58                             |
| 25480     | 20991                  | 13,99                        | 271,64                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Betamethason</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20943-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Betamethason; Betamethason, mikronisiert; Betamethasonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Betamethason            | 5     | 3     | 38    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethasonacetat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Betamethasondipropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Betamethasonvalerat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethason            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethasonacetat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednison               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat   | 90,61                  | –                              |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Methylprednisolon    | >50                    | 52,42                          |
| Dexamethason         | >50                    | 57,14                          |
| Fluocinolonacetonid  | >50                    | 58,62                          |
| Triamcinolonacetonid | >50                    | 64,54                          |
| Prednisolon          | >50                    | 67,35                          |
| Tyrothricin          | >50                    | 90,23                          |
| Gramicidin           | >50                    | 153,50                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Betamethason | 12D26-N08        | 20943     | 40       | 1402096    |
| Fagron    | Betamethason | 13H08-N06        | 21579     | 60       | 1411037    |
| Fagron    | Betamethason | 11H31-B06-288219 | 22493     | 40       | 1608324    |
| Fagron    | Betamethason | 20A27-F07-368847 | 25173     | 40       | 20200320   |
| Fagron    | Betamethason | 23F15-B13-227908 | 26981     | 40       | 20230817   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Betamethason | 14C13-B02-296165 | 22897     | 40       |
| Fagron    | Betamethason | 15L09-B05-324091 | 22904     | 40       |
| Fagron    | Betamethason | 21K15-B08-213853 | 26062     | 40       |
| Fagron    | Betamethason | 21K15-B08-213853 | 26062SI   | 40       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------------------|--------------|------------------|----------|
| BASF/Phönix                | Betamethason | ZBtBY13004       | 1        |
| Caelo                      | Betamethason | 11/14-N02        | 1        |
| Caelo                      | Betamethason | 16107-B01-341871 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 11/14-N02        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 11H31-B06-288217 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 12B20-N05        | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 12D26-N08        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 12D26-N08        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 12J01-N02        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 14C13-B02        | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 14C13-B02-296154 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 14C13-B02-296164 | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 14C13-B02-305561 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 14c13-bo2-305561 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 15L09-B05        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 15L09-B05_322119 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 16I07-B01-341871 | 3        |
| Fagron                     | Betamethason | 1810B02-353535   | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 18I10-B02-353535 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 18I10-B02-353536 | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 18I10-B02-355063 | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 18I10-B02-357418 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 18I10-B02-355063 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 20A27-F07        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 20A27-F07-368846 | 2        |
| Fagron                     | Betamethason | 20A27-F07-368847 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 20A27-F07-370552 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 21K15-B08-213852 | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 9071304          | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 9J26-N08         | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | 9K25-N13         | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | BT-191101        | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | F07-3705501      | 1        |
| Fagron                     | Betamethason | ZBTBY15002       | 1        |
| Fargon                     | Betamethason | 20A27-F07-370551 | 1        |
| Fiebig                     | Betamethason | 12J01-120301-m1  | 1        |
| Gehe amax                  | Betamethason | 18/10-B02-353535 | 1        |
| Gehe                       | Betamethason | 15L09-B05-319353 | 1        |
| Huan Yuxin Pharmaceuticals | Betamethason | 20A27-F07-370551 | 1        |
| Hunan Yuxin Pharmace...    | Betamethason | 20A27-F07-372113 | 1        |
| Noweda                     | Betamethason | 12B20-N05        | 1        |
| Noweda                     | Betamethason | M-X01-120301m1   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge          | Spektren |
|-------------------------|--------------|-----------------|----------|
| Phönix                  | Betamethason | 12B20-N05       | 1        |
| Symbiotec Pharmalab ... | Betamethason | 14C13-B02       | 1        |
| Unisan                  | Betamethason | Retest09K25-N13 | 1        |

- 222 109 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 268 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethason* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 48              | 5              | 222 109         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethason* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 90,5660 % (> 84,9057 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20943     | 20943                  | 0,00                         | 115,64                             |
| 21579     | 21579                  | 0,00                         | 128,31                             |
| 22493     | 22493                  | 0,00                         | 127,14                             |
| 25173     | 21579                  | 26,14                        | 133,43                             |
| 26981     | 21579                  | 21,80                        | 134,87                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Betamethasondipropionat</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20930-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat; Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas; Betamethasonum dipropionicum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Betamethasondipropionat | 7     | 13    | 276   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                          | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Beclometasondipropionat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Betamethason                             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Betamethasonacetat                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Betamethasonvalerat                      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 15](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Beclometasondipropionat | 37,29                  | 33,36                          |
| Clobetasolpropionat     | 38,57                  | 53,00                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13372501         | 21250     | 40       | AR-15-FG-005428-01 |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13236803         | 21366     | 50       | 20130730           |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13236803         | 21367     | 40       | 20130730           |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1311023-01       | 21716     | 60       | 1505455            |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1601034          | 22372     | 45       | 20160204*          |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2102001          | 25691     | 50       | 20210528*          |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2102001          | 25691SI   | 50       | 20210528*          |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 13I17-N05        | 20930     | 40       | 1401377            |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 13I17-N05        | 20952     | 80       | 20130926           |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03-324513 | 22898     | 40       | 20160421           |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03-324513 | 22898SI   | 39       | 20160421           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 534 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 597 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1213 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 171059      | 23342     | 40       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 173536      | 23839     | 40       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 22001649001 | 26313     | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1610014     | 22851     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1705020          | 23539                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1801045          | 24090                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1811007          | 24343                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1907034          | 24796                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2003057          | 25309                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2110005          | 25914                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2208030          | 26345                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2301013          | 26573                | 40       |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-216140 | 26178                | 40       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13372501         | 21250SI <sup>†</sup> | 45       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13236803         | 21366SI <sup>†</sup> | 46       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 13236803         | 21367SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 171059           | 23342SI              | 20       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 173536           | 23839SI              | 25       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 22001649001      | 26313SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1311023-01       | 21716SI <sup>†</sup> | 46       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1601034          | 22372SI <sup>†</sup> | 45       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1610014          | 22851SI              | 30       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1705020          | 23539SI              | 27       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1801045          | 24090SI              | 39       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1811007          | 24343SI              | 30       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 1907034          | 24796SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2003057          | 25309SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2110005          | 25914SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2208030          | 26345SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasondipropionat | 2301013          | 26573SI              | 40       |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-216140 | 26178SI              | 40       |

- 173030 Spektren aus insgesamt 3450 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1535 Spektren von 596 *Apo-Ident*-Kunden aus 294 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 276 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------|
|           | Betamethasondipropionat |                  | 1        |
|           | Betamethasondipropionat | 13/17-N05        | 2        |
|           | Betamethasondipropionat | 2110005-01       | 1        |
|           | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-227289 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-------------------------|------------------|----------|
|                          | Betamethasondipropionat | 22001649003      | 1        |
|                          | Betamethasondipropionat | 22001649007      | 2        |
|                          | Betamethasondipropionat | 22001649008      | 2        |
|                          | Betamethasondipropionat | 22001649009      | 2        |
|                          | Betamethasondipropionat | 22003962002      | 3        |
|                          | Betamethasondipropionat | 2208030-01       | 1        |
| AHD/Caesar & Loretz GmbH | Betamethasondipropionat | 21000648013      | 1        |
| AHD                      | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-346219 | 1        |
| Alliance Health 24.0...  | Betamethasondipropionat | 13/17-N05        | 1        |
| Anzag                    | Betamethasondipropionat | 12114513         | 2        |
| Bombastus                | Betamethasondipropionat | 12B27N08         | 1        |
| cae                      | Betamethasondipropionat | 17353601         | 1        |
| Cae                      | Betamethasondipropionat | 18293408         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat |                  | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 1210020-01       | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114501         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114506         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114507         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114511         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114512         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 12114513         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13/17-N05        | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13023001         | 3        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13023002         | 5        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13023002NP       | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13023005         | 7        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 1303006-01       | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13125701         | 3        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13125703         | 5        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236801         | 6        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236801ok       | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236802         | 4        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236803         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236805         | 5        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13236806         | 3        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 1325702          | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372501         | 3        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372503         | 7        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372504         | 5        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372512         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372514         | 12       |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372515         | 3        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372516         | 4        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 13372520         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 140507           | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 14C03-B06-296837 | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 1503003-01       | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 1503003-02       | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 150605BD         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163204         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163301         | 15       |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163302         | 6        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163303         | 12       |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163304         | 14       |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15163305         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15238701         | 32       |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15412901         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15412903         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15412905         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasondipropionat | 15412906         | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412907          | 5        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412909          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412910          | 7        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412913          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412914          | 7        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412915          | 2        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15412916          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15H28-B06         | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15H28B06313088    | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15H28-B06-313088  | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 15-H28-B06-313088 | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17015905          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1705020-01        | 3        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105901          | 19       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105902          | 17       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105903          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105905          | 4        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105906          | 16       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105907          | 10       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105909          | 3        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17105911          | 6        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17353601          | 20       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17353603          | 15       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1735601           | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17B16-B04         | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332220  | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17E22-B06-336993  | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 17H16B04340537    | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1801045-01        | 3        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18041819          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090601          | 7        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090602          | 7        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090603          | 13       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090606          | 22       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090607          | 14       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18090608          | 15       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1811007-01        | 2        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18121306          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18292406          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18293402          | 12       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18293404          | 14       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 182934046         | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18293406          | 26       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18293407          | 4        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18293408          | 26       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18294306          | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-350473  | 2        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-352731  | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 19000537003       | 10       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 19000537007       | 24       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 19000537008       | 5        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 19000537010       | 10       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1900537008        | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1900537010        | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 1907034-01        | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 20003997001       | 7        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 20003997002       | 8        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 20003997005       | 14       |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 2000648010        | 1        |
| Caelo     | Betamethasondipropionat | 21000645001       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648001          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648002          | 3        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648003          | 5        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648004          | 3        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648006          | 3        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648007          | 9        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648010          | 9        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648012          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648013          | 7        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21000648014          | 3        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 2100648006           | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 2109DM0B00111322     | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 21648004             | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22001649001          | 5        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22001649002          | 6        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22001649005          | 2        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22001649007          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22001649008          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 22003962002          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 220621 (21000648014) | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 3170717              | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 700216-0001          | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | 8K03-N13             | 1        |
| Caelo                     | Betamethasondipropionat | AKD11                | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293406             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293402             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293408             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18090603             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 22001649005          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293408             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 21000648013          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 21000648007          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 19000537003          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293408             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasondipropionat | 18090606             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasondipropionat | 19000537003          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasondipropionat | 20003997001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasondipropionat | 21000648006          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasondipropionat | 21000648010          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Betamethasondipropionat | 21000648013          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18090602             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 19000537010          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 20003997005          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 20003997002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 21000648004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Betamethasondipropionat | 21000648007          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Betamethasondipropionat | 22001649002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 18293406             | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 21000648007          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasondipropionat | 21000648014          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 17105902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 17353605             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18090606             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18090608             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18293402             | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18293404             | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18293406             | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18293407             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 18293408             | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasondipropionat | 19000537003          | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 19000537007      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 19000537008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 19000537010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 20003997001      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 20003997002      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 20003997005      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648002      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648003      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648004      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648006      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648010      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648012      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648013      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 21000648014      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 22001649001      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasondipropionat | 22001649002      | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Betamethasondipropionat | 18293408         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Betamethasondipropionat | 18293404         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Betamethasondipropionat | 18293406         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Betamethasondipropionat | 19000537007      | 1        |
| Cealo / Otto Geilenk... | Betamethasondipropionat | 18293402         | 1        |
| Cealo/ AHD              | Betamethasondipropionat | 18293402         | 1        |
| Cealo/Sanacorp          | Betamethasondipropionat | 13125701         | 1        |
| Cealo                   | Betamethasondipropionat | 17353601         | 1        |
| Crystal Pharma / Ebert  | Betamethasondipropionat | 15163301         | 1        |
| Crystal Pharma / Gehe   | Betamethasondipropionat | 17105906         | 1        |
| Delta                   | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-346219 | 1        |
| EU RHO/GEHE             | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 1        |
| EuRho/ Noweda           | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 1        |
| EuRho/ Noweda           | Betamethasondipropionat | 2208030-01       | 1        |
| EuRho/Alliance          | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 1        |
| EuRho/Fiebig            | Betamethasondipropionat | 1811007-01       | 1        |
| EuRho/Noweda            | Betamethasondipropionat | 1907034-01       | 2        |
| EuRho/Phoenix           | Betamethasondipropionat | 2102001-01       | 1        |
| Eurho/Phönix            | Betamethasondipropionat |                  | 1        |
| EuRho/Phönix            | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 1        |
| euro AHD                | Betamethasondipropionat | 1801045-015715   | 1        |
| euro AHD                | Betamethasondipropionat | 1801045-015787   | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 102001-012       | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 111007-01        | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 121002001        | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1303006/01       | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1303006-01       | 2        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1303006-02       | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1305041-01       | 10       |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1305041-02       | 3        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 130541-01        | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 131023-02        | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 131102301        | 2        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1311023-01       | 11       |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1311023-02       | 5        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 13125702         | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 13372501         | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1503003-01       | 10       |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 150300302        | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1503003-02       | 12       |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 1506016-02       | 1        |
| Euro OTC                | Betamethasondipropionat | 15163304         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                | Charge           | Spektren |
|---------------|-------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 153003-01        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 160103401        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1601034-01       | 23       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1610014-01       | 37       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1610014-015308   | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 17050-01         | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 170502001        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1705020-01       | 25       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332218 | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 180104501        | 3        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1801045-01       | 27       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 180808185        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1811007          | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 181100701        | 2        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1811007-01       | 25       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 19070324-01      | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1907034          | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 190703401        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1907034-01       | 32       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 1907234-01       | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 20030057-01      | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2003024-01       | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 200305-01        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2003057          | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 29       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2102001-01       | 18       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 211000-01        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2110005-01       | 13       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2110005-02       | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2208030-01       | 11       |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | 2208030-1        | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | BDP102/0817      | 1        |
| Euro OTC      | Betamethasondipropionat | C0044/1A170130   | 1        |
| euro//Noweda  | Betamethasondipropionat | 1705030-01       | 1        |
| EUro/AHD      | Betamethasondipropionat | 1303006-01       | 3        |
| Euro/Gehe     | Betamethasondipropionat | 1601034-01       | 1        |
| Euro/Gehe     | Betamethasondipropionat | 2102001          | 1        |
| Euro/Krieger  | Betamethasondipropionat | 1801045-01       | 1        |
| Euro/Phönix   | Betamethasondipropionat | 2208030-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp | Betamethasondipropionat | 1503003-02       | 1        |
| Fagon/Noweda  | Betamethasondipropionat | 18I27-B03        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat |                  | 7        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 10E19-N03        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 11D26-N06        | 2        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 11I02-N01        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 11K28-N10        | 2        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 12827-N08        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 12B27-N08        | 6        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 12C21-N13        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13/17-n05        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13/17-N05        | 15       |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13023004         | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 1317-N05         | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13i17-N05        | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13I17-N05        | 12       |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13j16-B01-291844 | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13j16-b01-291845 | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 13J16-B01-291845 | 2        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 14C03-B03-296838 | 1        |
| Fagron        | Betamethasondipropionat | 14C03-B06        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz                | Charge               | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 14C03-B06-296837     | 10       |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 15H25-B06-313088     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 15H28B06313088       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 15H28-B06-313088     | 4        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 1601034-01           | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03            | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03-320850     | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03-320851     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 16C04-B03-320852     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17816B04332224       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17B16-B04            | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332217     | 9        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17b16b04332218       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332219-201 | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332224     | 4        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17B6-B04-332217      | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17E22-B06-335244     | 3        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17E22-B06-336705     | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17E22B06336993       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17E22-B06-336993     | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 17H16-B04-340537     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18/27-B03-357221     | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 1801045-01           | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 1811007-01           | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18127-B03-362601     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18127-B03-362603     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 1827-b03-362601      | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05            | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05_350473     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-346218     | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-346219     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06B05347338       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-347338     | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06B0534996        | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18b06-b05-350473     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-350473     | 10       |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-350474     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06B05352731       | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-352731     | 5        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06B05354807       | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-354807     | 6        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-354808     | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18Bo6-B0o5-352731    | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I127-B03-357222    | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03            | 8        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-357221     | 4        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-357222     | 3        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-358725     | 3        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-358726     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-358727     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-3626001    | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-362601     | 10       |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-362602     | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-362602     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 18I27-B03-358725     | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 19041706             | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 19J31-F02            | 2        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 19J31-F02-3666808    | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 19J31F02-366807      | 1        |
| Fagron    | Betamethasondipropionat | 19J31-F02-366807     | 7        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 19J31-F02-366808  | 9        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 19J31-F02-366809  | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 19J31-F02-366810  | 2        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 20171127Ma5       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 20C10_F02372115   | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 20C10-F02         | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 20C10-F02372115   | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 20C10-F02-372115  | 4        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 2109DM0B0011322   | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21C002-F01-377438 | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21C02-F01-3774308 | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21C02-F01-377438  | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21H18-B04-213656  | 6        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21J12-B09-216139  | 5        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21K24B04216140    | 2        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-216140  | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-220120  | 2        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 21K24-B04-222402  | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 8K03-N13          | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | 9J05-N09          | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | B03-3587205       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | BDP003/0521       | 2        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | BDP101/0417       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | BDP101/0419       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | BDP102/0817       | 3        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | F01-3774308       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | F02-0668007       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | F02-3668007       | 1        |
| Fagron                  | Betamethasondipropionat | F02-3721105       | 1        |
| Fargon/ Noweda          | Betamethasondipropionat | 13/17-N05         | 1        |
| Fargon/ AllianceH.      | Betamethasondipropionat | 17H16B04-340537   | 1        |
| Fargon                  | Betamethasondipropionat | 16C04-B033-24513  | 1        |
| Fargon                  | Betamethasondipropionat | 17b16-b04-332224  | 1        |
| Fragon/ Gehe            | Betamethasondipropionat | 18B06-B05         | 1        |
| Fragon                  | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-352731  | 1        |
| Gehe amax               | Betamethasondipropionat | 1610014-01        | 1        |
| Gehe amax               | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332217  | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 1311023-01        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 15238701          | 1        |
| GEHE                    | Betamethasondipropionat | 15412914          | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 1705020-01        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 17E22B06-336993   | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 18293404          | 1        |
| GEHE                    | Betamethasondipropionat | 20003997005       | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 21000648001       | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 21000648012       | 1        |
| Gehe                    | Betamethasondipropionat | 21k24-B04         | 1        |
| Hirsch                  | Betamethasondipropionat | 1303006-01        | 1        |
| Kehr                    | Betamethasondipropionat | 1705020-01        | 1        |
| Klosterring             | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332219  | 2        |
| Nachprüfung             | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332217  | 1        |
| Noweda/ Caesar&Loren... | Betamethasondipropionat | 19000537003       | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | 13236802          | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | 13236803          | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | 1811007-01        | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | 21C02-F01-377438  | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | BDP014/1115       | 1        |
| Noweda                  | Betamethasondipropionat | BDP102/0817       | 1        |
| Ph/Euro                 | Betamethasondipropionat | 2110005-01        | 1        |
| Phoenix 03.04.20147     | Betamethasondipropionat | 13236805          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Phoenix                 | Betamethasondipropionat | 13236806         | 1        |
| Phoenix                 | Betamethasondipropionat | 1610014-01       | 1        |
| Phoenix                 | Betamethasondipropionat | 1705020-01       | 1        |
| Phoenix                 | Betamethasondipropionat | 1811007-01       | 1        |
| Phoenix                 | Betamethasondipropionat | 21000648006      | 1        |
| Phönix Gotha            | Betamethasondipropionat | 1811007-01       | 1        |
| phönix                  | Betamethasondipropionat | 15163304         | 1        |
| Phönix                  | Betamethasondipropionat | 1705020-01       | 1        |
| PHÖNIX                  | Betamethasondipropionat | 17353603         | 1        |
| Phönix                  | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 1        |
| phönix                  | Betamethasondipropionat | 21000648014      | 1        |
| Phönix                  | Betamethasondipropionat | 22001649005      | 1        |
| sanacorb                | Betamethasondipropionat | 12B27-No8        | 1        |
| Sanacorp WE: 12.08.1... | Betamethasondipropionat | 15238701         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 15412910         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 1610014-01       | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 170502001        | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 1705020-01       | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 17105911         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 17B16-B04-332217 | 2        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 18090607         | 1        |
| SANACORP                | Betamethasondipropionat | 18293404         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 18B06-B05-346218 | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 19000537010      | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | 21000648010      | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasondipropionat | BDP102/0817      | 1        |
| Symbiotica/Noweda       | Betamethasondipropionat | BDP102/0817      | 1        |
| Symbiotica              | Betamethasondipropionat | 2003057-01       | 2        |
| Symbiotica              | Betamethasondipropionat | BDP103/1019      | 1        |
| WE:05.04.2016 Phönix    | Betamethasondipropionat | 15163304         | 4        |
| WE:09.12.2016           | Betamethasondipropionat | 15163301         | 1        |

- 220 627 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 019 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethasondipropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 534             | 0              | 148 597         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1213            | 0              | 173 030         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1463            | 72             | 220 627         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8764 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5054 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 95,3094 % (> 95,1140 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20930     | 20930              | 0,00                      | 40,14                           |
| 20952     | 22372              | 8,46                      | 38,65                           |
| 21250     | 21250              | 0,00                      | 38,39                           |
| 21366     | 21250              | 5,39                      | 38,74                           |
| 21367     | 21250              | 6,02                      | 39,45                           |
| 21716     | 21716              | 0,00                      | 39,05                           |
| 22372     | 22372              | 0,00                      | 37,29                           |
| 22898     | 22372              | 7,92                      | 39,71                           |
| 25691     | 25691              | 0,00                      | 42,69                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Betamethasonvalerat</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20026-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Betamethasonvalerat; Betamethason-17-valerat; Betamethasoni valeras; Betamethasonum valerianicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Betamethasonvalerat     | 10    | 12    | 771   |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                          | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethason                             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Betamethasonacetat                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Betamethasondipropionat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 07](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 80,63                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Budesonid                               | >50                    | 34,77                          |
| Erythromycin                            | >50                    | 35,66                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091213         | 21215     | 40       | 20130506   |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225507         | 21588     | 54       | 1706018    |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 20920     | 40       | 20120928   |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1406019-01       | 21645     | 60       | 20140725   |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1510037          | 22249     | 60       | 20151215*  |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1510037          | 22249SI   | 30       | 20151215*  |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1610010          | 22861     | 40       | 20161116*  |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1811008          | 24349     | 40       | 20181207*  |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1811008          | 24349SI   | 30       | 20181207*  |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 12K07-N23        | 20887     | 40       | 20121119   |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288243 | 21566     | 60       | 20131210   |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-292651 | 21674     | 60       | 1511154    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 554 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 577 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 881 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 170787   | 23332     | 40       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 172716   | 23683     | 40       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101 | 26127     | 38       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 23002259         | 26968                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1606023          | 22716                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1704019          | 23396                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1801024          | 23967                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1911001          | 24982                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2102010          | 25540                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2202016          | 26035                | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2309023          | 27009                | 30       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217898 | 26171                | 40       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225507         | 21588 <sup>f</sup>   | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 170787           | 23332SI              | 20       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 172716           | 23683SI              | 20       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101         | 26127SI              | 30       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 23002259         | 26968SI              | 34       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1606023          | 22716SI              | 34       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1610010          | 22861SI <sup>†</sup> | 30       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1704019          | 23396SI              | 29       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1801024          | 23967SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 1911001          | 24982SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2102010          | 25540SI              | 40       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2202016          | 26035SI              | 10       |
| Euro OTC  | Betamethasonvalerat | 2309023          | 27009SI              | 40       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217898 | 26171SI              | 40       |

- 173362 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5348 Spektren von 1172 *Apo-Ident*-Kunden aus 821 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 768 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
|           | Betamethasonvalerat | 1208014-04       | 1        |
|           | Betamethasonvalerat | 181108-01        | 1        |
|           | Betamethasonvalerat | 21000036021      | 3        |
|           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217891 | 1        |
|           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-22018  | 1        |
|           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220365 | 1        |
|           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-222192 | 3        |
|           | Betamethasonvalerat | 22001101003      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge           | Spektren |
|--------------------------|---------------------|------------------|----------|
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101004      | 1        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101008      | 2        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101009      | 1        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101015      | 4        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101016      | 2        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101018      | 2        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101020      | 1        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22001101021      | 1        |
|                          | Betamethasonvalerat | 2202016-01       | 7        |
|                          | Betamethasonvalerat | 2202016-02       | 3        |
|                          | Betamethasonvalerat | 22H25-B07-223527 | 1        |
| /Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 17078701         | 1        |
| 03110031                 | Betamethasonvalerat | 17271603         | 1        |
| A.H.D.                   | Betamethasonvalerat | 13D03-N07        | 1        |
| AEP                      | Betamethasonvalerat | F02-3737908      | 1        |
| agron/Krieger            | Betamethasonvalerat | 12B2B-N01        | 1        |
| AHC 01.07.13 EK 48,05    | Betamethasonvalerat | 12K07-N23        | 1        |
| AHD 04.10.17 E.k:18,47   | Betamethasonvalerat | 16270514         | 1        |
| AHD 15.06.16 EK:18,44    | Betamethasonvalerat | 15398505         | 1        |
| AHD 17.11.14 EK 18,11    | Betamethasonvalerat | 13091205         | 1        |
| AHD/Euro                 | Betamethasonvalerat | 181100801        | 1        |
| AHD/Fargon               | Betamethasonvalerat | 14H28-Bo1-302865 | 1        |
| AHD                      | Betamethasonvalerat | 1406019-02       | 2        |
| AHD                      | Betamethasonvalerat | 15262607         | 1        |
| AHD                      | Betamethasonvalerat | 15398515         | 1        |
| AHD                      | Betamethasonvalerat | 17078714         | 1        |
| AHD                      | Betamethasonvalerat | 18199902         | 1        |
| AHDE / Cael 17.02.2015   | Betamethasonvalerat | 13225516         | 1        |
| AHL                      | Betamethasonvalerat | 15398501         | 1        |
| ALH                      | Betamethasonvalerat | 15398512         | 1        |
| Alliance Health 06.0...  | Betamethasonvalerat | 13091207         | 1        |
| Alliance healthcare      | Betamethasonvalerat | 13D03-N07        | 1        |
| Alliance Healthcare      | Betamethasonvalerat | 1610010-01       | 1        |
| Alliance/EurRho          | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 1        |
| alliance                 | Betamethasonvalerat | 2202016-01       | 1        |
| Allianz Healthcare 2...  | Betamethasonvalerat | 15075802         | 1        |
| Anzag                    | Betamethasonvalerat | 12L11-N01        | 1        |
| Anzag                    | Betamethasonvalerat | 1819908          | 1        |
| Anzag                    | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 2        |
| Audor Pharma             | Betamethasonvalerat | APBV010/0516B    | 5        |
| Biomed / Gehe            | Betamethasonvalerat | 1510037-01       | 1        |
| Bombastus                | Betamethasonvalerat | 12L11-N01        | 1        |
| Bombastus                | Betamethasonvalerat | 1510037-01       | 1        |
| Bombastus                | Betamethasonvalerat | 1704019-01       | 4        |
| Bombatus                 | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 3        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302864 | 1        |
| Caello/Sanacorp          | Betamethasonvalerat | 15075803         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat |                  | 3        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 10296701         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 10296705         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 10296707         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 1108045-03       | 4        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 1113             | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 11131905         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 11131909         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 11131914         | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 11131917         | 2        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 1131914          | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 1199932          | 1        |
| Caelo                    | Betamethasonvalerat | 12003402         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003403         | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003404         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003405         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003406         | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003407         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003409         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003410         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12003411         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1208014-03       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12207004         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229802         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229804         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229805         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229806         | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229808         | 12       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229809         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229810         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229811         | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229812         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12229813         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 123345           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 129711-5471      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12B28-N01        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12g09-n07        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12G09-N07        | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12K07-N23        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 12L11-N01        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13012015C        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091201         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091203         | 12       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091204         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091205         | 11       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091206         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091207         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091209         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091210         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091211         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091212         | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13091213         | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225502         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225503         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225504         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225505         | 12       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225507         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225508         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225509         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225515         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225516         | 10       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13225607         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13923            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13D03-N07        | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13G19-N01        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13K05_B08_292652 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288247 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14031407         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1406019-01       | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1406019-02       | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 140601903        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1406019-03       | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188602         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188603         | 5        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188604         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188605         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188606         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188608         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188609         | 5        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188610         | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188617         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14188619         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1488609          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1488610          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-292653 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14G30-B05        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309520 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302865 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317416 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317417 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-319228 | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075802         | 22       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 150758022        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075803         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 150758036        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075804         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075805         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075809         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075810         | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075811         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15075812         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1510037-01       | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1516-B07-319228  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1526213          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262602         | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262603         | 15       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262604         | 14       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262606         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262607         | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262609         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262610         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262612         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15262613         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1526604          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1538506          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15395512         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398501         | 23       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398502         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398503         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398504         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398505         | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398506         | 30       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398512         | 22       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398513         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398514         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15398515         | 27       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15B24-B04        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15B24-B04-307016 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-314054 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-315327 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 15L21-B03-318663 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 160216BV         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 160501            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 160503            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1606023-01        | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1610010-01        | 5        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 161125BV/15398512 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270501          | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270502          | 37       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270503          | 18       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270504          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270505          | 16       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270508          | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270509          | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1627051           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270511          | 26       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270513          | 22       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16270514          | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16720513          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-320971  | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322121  | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-324798  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16E23-B03         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-324799  | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-324800  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16e23-b03-328128  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-328128  | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-331273  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16H22B06332351    | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-332351  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17/251/Bv         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 170401901         | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 18       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078103          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1707814           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1707815           | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1707819           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078701          | 25       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078702          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078703          | 35       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078704          | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078705          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078707          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078711          | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078712          | 13       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078713          | 19       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078714          | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078715          | 16       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078716          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078719          | 18       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17078720          | 25       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1708701           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17196001          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17271601          | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17271602          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17271603          | 29       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17271604          | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1729002           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329001          | 29       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329002          | 39       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329003          | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329004          | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge             | Spektren |
|-----------|---------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329008           | 10       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329011           | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329015           | 15       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329017           | 10       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329018           | 76       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1732901803110025   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17329019           | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 173296011          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1739002            | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17C29-B04          | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-334329   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-335676   | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17G31B04338575     | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-338575   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-341576   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17K16-B0/8-347310  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17K16-B08          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345541   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347309   | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347912   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1801024-01         | 11       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18071403           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1811008            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 181100801          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1811008-01         | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18121206           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18189907           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1819908            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1819918            | 3        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1819924            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1819932            | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 181999007          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199902           | 43       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199903           | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199906           | 10       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199907           | 37       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1819990705/2023    | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199908           | 15       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199914           | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199915           | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199916           | 19       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199918           | 50       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199923P-200116-2 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199924           | 19       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199926           | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199930           | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199932           | 46       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199933           | 36       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199937           | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18199938           | 8        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351731   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-354880   | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1912012-01         | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220009           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 1922070003         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207001          | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207002          | 42       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207003          | 32       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207004          | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207006          | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207009        | 27       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207010        | 20       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 192207012        | 21       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220702         | 34       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220703         | 7        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220704         | 25       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220705         | 42       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220706         | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19220707012      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19g30-b02-363673 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 19g30-b02-363693 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 20002685001      | 6        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-370009 | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000026003      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 210000360010     | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 54       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036004      | 20       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 210000360063     | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036007      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036008      | 11       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036010      | 29       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036011      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036013      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036016      | 18       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036017      | 36       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036018      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036019      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036020      | 17       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036021      | 12       |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21000036022      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100003610       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100036003       | 4        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100036004       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100036010       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100036016       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2100036020       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 210003610        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 210112           | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 210201001        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2102010-02       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213516 | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101002      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101003      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101004      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101005      | 9        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101009      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101015      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101016      | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 22001101018      | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 2x12229813       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 31 (17329018)    | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 311002517078712  | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 3303             | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 8081502          | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | 922070101        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | APPV010/0516B    | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | B03041205        | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | BV018/0715       | 2        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | BV109/0519       | 1        |
| Caelo     | Betamethasonvalerat | BV-BLT225/0514   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Betamethasonvalerat | F07-3667709 | 1        |
| Caelo                     | Betamethasonvalerat | NT0597M     | 1        |
| Caeolo /Sana              | Betamethasonvalerat | 18199903    | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Betamethasonvalerat | 15075805    | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Betamethasonvalerat | 16270501    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036020 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 19220702    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199938    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 120801402   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 10296707    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 12003404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 12003409    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 12229809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 13091206    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 13091211    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199915    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199916    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199902    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/     | Betamethasonvalerat | 17329018    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Betamethasonvalerat | 18199924    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Betamethasonvalerat | 18199938    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Betamethasonvalerat | 21000036016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 20002685001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 18199903    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 18199908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 18199916    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 19220702    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 21000036010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Betamethasonvalerat | 21000036016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Betamethasonvalerat | 21000036021 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199918    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 192207010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199918    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199933    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 192207010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 19220705    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 22001101004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Betamethasonvalerat | 19220702    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Betamethasonvalerat | 21000036021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199918    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199907    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199918    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 18199933    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 192207002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 192207010   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Betamethasonvalerat | 21000036010 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036021      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18199915         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18199924         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-352460 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 19220704         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 20002685001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | BV116/0819       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18199918         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036017      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 192207002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 192207009        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 192207010        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 19220705         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 22001101015      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18199915         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 18199932         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 19220702         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 19220703         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Betamethasonvalerat | 21000036017      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 13225504         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 16270511         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17078701         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17329001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17329002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17329004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17329015         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17329018         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 17K16B08345555   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199930         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199902         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199903         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199906         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199907         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199908         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199914         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199915         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199916         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199918         | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199923         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199924         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199930         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199932         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199933         | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199937         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18199938         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207001        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207002        | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207003        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207009        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207010        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Betamethasonvalerat | 192207012        | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220702         | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220703         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220704         | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220705         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220706         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 19220707         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 1922207002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036004      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036008      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036010      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036015      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036016      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036017      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036019      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036020      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036021      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 21000036023      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101015      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101016      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 22001101023      | 2        |
| Caesar & Loretz/Gehe      | Betamethasonvalerat | 18199932         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. ... | Betamethasonvalerat | 192207001        | 1        |
| Caesar & Loretz           | Betamethasonvalerat | 17329016         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Betamethasonvalerat | 11131917         | 1        |
| Caesar Loretz             | Betamethasonvalerat | 192207010        | 1        |
| Caesar und Loretz         | Betamethasonvalerat | 15075803         | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Betamethasonvalerat | 21000036016      | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH,P. ... | Betamethasonvalerat | 16270509         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Betamethasonvalerat | 15075802         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Betamethasonvalerat | 15262609         | 1        |
| caesar&lorenz,phönix      | Betamethasonvalerat | 14188606         | 1        |
| Caesar/Lorenz             | Betamethasonvalerat | 12003403         | 1        |
| Caleo/Phönix              | Betamethasonvalerat | 1522609          | 1        |
| Carlo/Gehe                | Betamethasonvalerat | 19220702         | 1        |
| Carlo/Phönix/46,64        | Betamethasonvalerat | 18199924         | 1        |
| Cealo/Gehe                | Betamethasonvalerat | 17329002         | 1        |
| Cealo/Gehe                | Betamethasonvalerat | 1739002          | 1        |
| Cealo/Gehe                | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 1        |
| Cealo/Noweda              | Betamethasonvalerat | 16270509         | 2        |
| Cealo                     | Betamethasonvalerat | 17078716         | 1        |
| Crystal PH/Oberlinde. ... | Betamethasonvalerat | C0073/114040     | 1        |
| Dr. Aug. Wolff GmbH ...   | Betamethasonvalerat | 192207012        | 1        |
| E Plus                    | Betamethasonvalerat | 16270502         | 1        |
| E Plus                    | Betamethasonvalerat | 17329002         | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Betamethasonvalerat | 14188606         | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Betamethasonvalerat | 15075810         | 1        |
| Ebert u. Jacobi 1. ...    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317417 | 1        |
| Eigenherstellung          | Betamethasonvalerat | 9070313          | 1        |
| EuRho / Phoenix           | Betamethasonvalerat | 1704019-01       | 1        |
| EuRho /Gumo               | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 1        |
| EuRho/Noweda 02.06.2022   | Betamethasonvalerat | 2102010          | 1        |
| EuRho/Noweda 11.11.2020   | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz            | Charge           | Spektren |
|----------------|---------------------|------------------|----------|
| EuRho/Noweda   | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 16       |
| EuRho/Phönix   | Betamethasonvalerat | 2102010-01       | 1        |
| EuRho/Sanacorp | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 1        |
| EuRho/Spangro  | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 2        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 2        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1208014-02       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1610010-01       | 2        |
| Eurho          | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 180102401        | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 4        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 181008-01        | 1        |
| Eurho          | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 1        |
| Eurho          | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1911001-02       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 1        |
| EuRho          | Betamethasonvalerat | 2102010-01       | 2        |
| Euro / Gehe    | Betamethasonvalerat | 1912012-12       | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat |                  | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1031707          | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 110804-02        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1108045-01       | 2        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1108045-02       | 3        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 110804503        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1108045-03       | 7        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1206014-02       | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 12       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 120801402        | 2        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1208014-02       | 12       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 120801403        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1208014-03       | 4        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 120801404        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1208014-04       | 4        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 120812-02        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 12L11-N01        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1311039          | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 131103901        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1311039-01       | 22       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 131139-01        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 13D03-N07        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-289364 | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1406011903       | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 140601901        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1406019-01       | 25       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 140601902        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1406019-02       | 23       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 140601903        | 2        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1406019-03       | 32       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-319228 | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1510037          | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 151003701        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1510037-01       | 23       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1510037-07       | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1516B07317416    | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 15398501         | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 15F16/B04-314054 | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 1606023-01       | 41       |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 160623-01        | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 16100100-01      | 1        |
| Euro OTC       | Betamethasonvalerat | 161001001        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz            | Charge           | Spektren |
|--------------------|---------------------|------------------|----------|
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1610010-01       | 54       |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1610010-03       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 16270505         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-328128 | 3        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704018-01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704019          | 2        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704019_01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704019-0        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 170401901        | 5        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704019-01       | 140      |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704019-1        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1704021-04       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 170419-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17078701         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17078703         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17078720         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17271603         | 3        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17329001         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1739002          | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1740419-01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-336434 | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345541 | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 17o4019-01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 18010024-01      | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1801024          | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1801024_01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 180102401        | 2        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 133      |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 180104-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 181008-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1811008          | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 181100801        | 5        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 122      |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1811008-1        | 2        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1811024-01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 18199902         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 18199907         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 190451504        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 191001-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 191100101        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1911001-01       | 128      |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1911001-02       | 6        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 191101-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1911011-01       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 20       |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2014Q1181        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2102010          | 3        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 210201001        | 2        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2102010-01       | 58       |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2102010-02       | 19       |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 210210-01        | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2202016-01       | 14       |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 2507211181       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 29061805         | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 3313U-01181      | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | 7071802          | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | BV116/1117       | 1        |
| Euro OTC           | Betamethasonvalerat | BV-BLT221/0314   | 1        |
| Euro Pharma/Noweda | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 6        |
| euro//Noweda       | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge            | Spektren |
|--------------------------|---------------------|-------------------|----------|
| Euro/Alliance Healthcare | Betamethasonvalerat | 1510037-01        | 1        |
| Euro/direkt              | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 1        |
| Euro/Gehe                | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Betamethasonvalerat | 1801024-01        | 2        |
| Euro                     | Betamethasonvalerat | 1406019-03        | 3        |
| Euro                     | Betamethasonvalerat | 1801024-01        | 2        |
| Euroo                    | Betamethasonvalerat | 1406019-03        | 1        |
| Europ Ots Pharma         | Betamethasonvalerat | 12111-N01         | 1        |
| EurRho/Gehe              | Betamethasonvalerat | 1610010-01        | 1        |
| Fagon / Noweda           | Betamethasonvalerat | 21G-28-B02-213663 | 1        |
| Fagon/Noweda             | Betamethasonvalerat | F07-3667806       | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat |                   | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 1018E-01181       | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 11A04-N02         | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 11E18-N03         | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 11K18-N09         | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 11K-18-N09        | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 120801402         | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 123649978B        | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12B28-N01         | 8        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12G09-N07         | 23       |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12K07N23          | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12K07-N23         | 6        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12L11-N01         | 18       |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 12L11-N01         | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13/17-B08-292649  | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 1311039-01        | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13d03-n07         | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13D03-N07         | 38       |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13g19-n01         | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13G19N01          | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13G19-N01         | 49       |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13G19-N01         | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08         | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-092652  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-291663  | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-292647  | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-292651  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K05-B08-292652  | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B12-288247  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B23-288246  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29B32          | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32         | 6        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-28824   | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29B32288243    | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288244  | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288245  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288246  | 5        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13k29b32288247    | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288247  | 20       |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288248  | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288250  | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 13117-B08-292649  | 2        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 1406019-03        | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14188603          | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14C19B02          | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14C19-B02         | 3        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-292646  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-292648  | 1        |
| Fagron                   | Betamethasonvalerat | 14c19-b02-292650  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-292650     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-292653     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14C19B02296168       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-296168     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14c19-b02-296169     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14C19-B02-296169     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05            | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-29617      | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296170     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30B05296172       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296172     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296173     | 14       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296175     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309518     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30B05309519       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309519     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309520     | 7        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309521     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-309528     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296172     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14G31-B04-342639     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28B01             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01            | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302683     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302863     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28B01302864       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302864     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302864/201 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14h28-b01-302865     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302865     | 13       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-b01-302866     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302866     | 7        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302877     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-305470     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317416     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317417     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-317428     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-319228     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-319831     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15/16-B07-319832     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15075802             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15116-B07            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 1516-B07-317416      | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 1526260              | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15398515             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15824-B04            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15B24-B04            | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15B24-B04-307015     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15B24-B04-307016     | 14       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-804-314054     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04            | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-215327     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15f16-b04314054      | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-314054     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-314054/201 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-314055     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-314882     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15F16-B04-315328     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07-317416     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16B07317417       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07-317417     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07-319228     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07-319832     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-Bo7-319832     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 15I16-B07-319832     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16270511             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16270513             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16818-B02-320971     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16818-B02-323033     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18_B02-322111     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02            | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-320606     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18B02320971       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02320971      | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-320971     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322109     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322111     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322121     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-323033     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16b18-b02-323034     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-323034     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16b18-b02-324798     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-324798     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03            | 8        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-324799     | 8        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-3247990855 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16e23b03324800       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16e23-b03-324800     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-324800     | 12       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-327350     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-327354     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-b03-328128     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23B03328128       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-328128     | 10       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-328129     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06            | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-329223     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-329231     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330522     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16h22-b06-330523     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330523     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22B06330524       | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330524     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16h22b06330584       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16h22-b06-331273     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-331273     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-332351     | 11       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-3332351    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 170401901            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 1704019-01           | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17078701             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17271604             | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17329001             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17329008             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17329016             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17B14-B04            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-335654         | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04            | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04_336434     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-33368      | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-333688     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-334329     | 10       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17c29-b04-335654     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-335654     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17c29-b04-335657     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-335657     | 11       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29B043356575581   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-335658     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-335676     | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-336434     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04            | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B-04           | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17g31-b04-338575     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31B04338575       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-338575     | 11       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-339784     | 15       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G-31-B04-339784    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31B04339785       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-339785     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-341303     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17g31-b04-341576     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31B04341576       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-341576     | 12       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G-31-B04-341576    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-341576-201 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-3415765    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-342639     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-344457     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-344757     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16_B08-348042     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-b08            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16B08             | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08            | 11       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-344754     | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-b08-345541     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345541     | 13       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345542     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345555     | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-B08-347309     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347309     | 9        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K-16-B08-347309    | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-b08-347310     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347310     | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-b08-347912     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-B08-347912     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347912     | 10       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-348042     | 14       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-348538     | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-349755     | 9        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-349774     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B09-345541     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17k16-bo8-347309     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 17K16-B0B-345541     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/26-B05-356852     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05            | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-354880     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-356570     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-356571     | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-356584 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-b05-357770 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-357770 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-358065 | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-360081 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-356570 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18127-B05-358065 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 1817-B05-360082  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18199907         | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-03-351731  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03        | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03_351731 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351450 | 12       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351451 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351513 | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351730 | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351731 | 21       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351731 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-352458 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-352460 | 7        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-353212 | 13       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I07-B05-356584 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05        | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05_356571 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-354898 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-356570 | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18i27B05356571   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05356571  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-356571 | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-356852 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-357770 | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-b05-358065 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-358065 | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18I27-B5-356571  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18127-B05        | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18127-B05-356584 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 18127-B05-357770 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19/26-F02-364980 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19/26-F02-364981 | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19126-F02-364980 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G03-B02-363670 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02        | 17       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30B02363672   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363672 | 8        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19g30-b02-363673 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363673 | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363681 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19g30-b02-363682 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363682 | 17       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363686 | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363692 | 8        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363693 | 15       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-B03-363692 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19G30-Bo2-363693 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19GB0-B02-363693 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02        | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26F02364980   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364980 | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364981 | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364982  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364987  | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I86-F02-364987  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19J26-F02-364987  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-07-366784   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07         | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366779  | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19k11-f07-366780  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366780  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-3667807 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366782  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366784  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19k11-F07-366785  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366785  | 16       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19k11f07366786    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366786  | 9        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366787  | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366788  | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366788  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366789  | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-Fo7-366785  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366785  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19K-F0-366786     | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02         | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364981  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364986  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 19UI26-F02-364981 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 2000036016        | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20101012-1        | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20818-F07         | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07         | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-3696704 | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-369671  | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-369673  | 17       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-369674  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-369676  | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-3700009 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-370009  | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-370010  | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18F07370013    | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-370013  | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20B18-F07-37009   | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20E14-F02         | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20E14-F02-371690  | 10       |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20E14-F02-372350  | 6        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20G17-F02         | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-3737909 | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-373798  | 7        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-373799  | 5        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21000036020       | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 2152-44-5         | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21D09-F03         | 3        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21D09-F03-377824  | 7        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21D09-F03-377825  | 4        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21D09-F03-377843  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21G28-B02         | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213513  | 1        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213516  | 8        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213517  | 2        |
| Fagron    | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213518  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>     | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213663  | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21G28-B02-213518  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09_B05_218135  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09B05          | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05         | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217883  | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217891  | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217898  | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-218135  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220180  | 7               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220215  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220334  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220365  | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-2221193 | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-222192  | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-222194  | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 22H25B07          | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 22H25-B07-223527  | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 292652            | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 2B28-N01          | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 309520            | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 364979            | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 612211181         | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 700103-0002       | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 700103-0003       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 700103-0004       | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | 90616-2           | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B02-3636307       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | b02-3636702       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B02-3636802       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B05-217898        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B05-2203305       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B07-317416        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | B05-2203305       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV004/0721        | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV008/0415        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV008/045         | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV008/0516        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV009/0117        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV019/0514        | 3               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV036/1215        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV102/0420        | 6               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV106/0717        | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV109/0117        | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV109/0519        | 6               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV110/0818        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV123/0120        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV124/0118        | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV127/0120        | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV-BLT225/0514    | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | BV-BLT250/0616    | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F02-3649807       | 2               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F02-3716900       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F02-3737908       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F02-3737909       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F07-3667805       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F07-3667808       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F07-3696703       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F07-3700100       | 1               |
| Fagron           | Betamethasonvalerat | F073700103        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | fagron           | 1        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | NP1351M          | 1        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | NS0706M          | 3        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | NS2072M          | 1        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | NT0597M          | 4        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | NT059M           | 1        |
| Fagron                    | Betamethasonvalerat | Op07062022B      | 1        |
| Fargon, Noweda 07.11.2017 | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-329223 | 1        |
| Fargon/AHD                | Betamethasonvalerat | 18/27-B05        | 1        |
| Fargon/Alliance HC        | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288247 | 1        |
| Fargon/Alliance HC        | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322111 | 1        |
| Fargon/Anzag              | Betamethasonvalerat | 13G19-N01        | 1        |
| Fargon/Anzag              | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-320971 | 1        |
| Fargon/Noweda             | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-354898 | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 13k29-b32-289364 | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 18g03-b03-351731 | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 19G30-B08-36393  | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-373798 | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-217883 | 1        |
| Fargon                    | Betamethasonvalerat | 7890             | 1        |
| Fargron                   | Betamethasonvalerat | 13G19-N01        | 1        |
| Fargron                   | Betamethasonvalerat | 13K29-B32-288246 | 1        |
| Farmabios S. p. A./ ...   | Betamethasonvalerat | 17078715         | 1        |
| Farmabios S.p.A., IT      | Betamethasonvalerat | 2109VM00012222   | 1        |
| Farmabios spa             | Betamethasonvalerat | 19220704         | 1        |
| Farmabios/Noweda          | Betamethasonvalerat | 2109VM0B0011722  | 1        |
| Farmabios/Noweda          | Betamethasonvalerat | 2109VM0B0011722  | 1        |
| Farmabios/Phoenix         | Betamethasonvalerat | 2109VMOC0011922  | 1        |
| Farmabios                 | Betamethasonvalerat | 17271603         | 1        |
| Fiebig 27.06.13 EK47,81   | Betamethasonvalerat | B9/131           | 1        |
| Fiebig ek: 45,65EUR       | Betamethasonvalerat | 12B28-N01        | 1        |
| Fiebig/Farago             | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363692 | 1        |
| Fiebig                    | Betamethasonvalerat | 14H28-B01        | 1        |
| Fiebig                    | Betamethasonvalerat | 15B24-B04-307016 | 1        |
| Fiebig                    | Betamethasonvalerat | 16B18-B02-322111 | 1        |
| Fiebig                    | Betamethasonvalerat | 17271603         | 1        |
| FIEBIG                    | Betamethasonvalerat | F17-3696703      | 1        |
| Finteler Apotheke         | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-333688 | 2        |
| Fragon/ Gehe              | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366785 | 1        |
| Fragon/Alliance           | Betamethasonvalerat | 17k16-B08        | 1        |
| Fragon/Phönix             | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-341576 | 1        |
| Fragon/Sanacorp           | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-340842 | 1        |
| Fragon                    | Betamethasonvalerat | 16G03-B03-353212 | 1        |
| Fragon                    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366784 | 1        |
| Fragon                    | Betamethasonvalerat | BV-BLT225/0514   | 2        |
| Galderma/ Noweda          | Betamethasonvalerat | C0023/115040     | 1        |
| Gatt-Koller               | Betamethasonvalerat | 1800117          | 1        |
| GEHE 17.06.2014           | Betamethasonvalerat | 13225503         | 1        |
| Gehe am 03.02.2014        | Betamethasonvalerat | 13091210         | 3        |
| Gehe amax                 | Betamethasonvalerat | 18199930         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 12003403         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 12003409         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 1208014-04       | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 12229809         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 13091211         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 14H25-B01-302863 | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302863 | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 15075804         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 15075811         | 1        |
| Gehe                      | Betamethasonvalerat | 15398501         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 15398512         | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 16270501         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 16270505         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330524 | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 17078701         | 2        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17078703         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17078712         | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 17078719         | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 17078720         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 1712E-01181      | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17271603         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17329015         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17329018         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17G31-B04        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-347309 | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-348042 | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 18199902         | 2        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 18199908         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 18199924         | 3        |
| gehe                    | Betamethasonvalerat | 18199937         | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351731 | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 18I27-B05        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 192207001        | 2        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 192207002        | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 19220702         | 1        |
| gehe                    | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-220180 | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 21K09-B05-22192  | 1        |
| GEHE                    | Betamethasonvalerat | 22001101015      | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 22001101016      | 1        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 2202016-01       | 2        |
| Gehe                    | Betamethasonvalerat | 2202016-02       | 1        |
| gehe                    | Betamethasonvalerat | 22H25B07227237   | 1        |
| Geilenkirchen           | Betamethasonvalerat | 16270513         | 1        |
| Geilenkirchen           | Betamethasonvalerat | 17078701         | 1        |
| Geilenkirchen           | Betamethasonvalerat | 18199918         | 1        |
| Hedinger / Noweda       | Betamethasonvalerat | 16270505         | 1        |
| Hedinger                | Betamethasonvalerat | 14H28-B01-302877 | 1        |
| Hepart AG, CH-8280 K... | Betamethasonvalerat | 11131914         | 3        |
| Hirsch                  | Betamethasonvalerat | 13G19-No1        | 1        |
| Holdermann              | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 1        |
| Holdermann              | Betamethasonvalerat | 120801402        | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft   | Betamethasonvalerat | 13k29-B32-288247 | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft   | Betamethasonvalerat | 17078720         | 1        |
| jenne/eurho             | Betamethasonvalerat | 2102010-01       | 1        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 17078712         | 1        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 3        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 18199918         | 1        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 18199933         | 1        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-358065 | 1        |
| Jenne                   | Betamethasonvalerat | 21000036017      | 1        |
| Kehr                    | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 1        |
| Klenk                   | Betamethasonvalerat | 16623-01         | 1        |
| Klenk                   | Betamethasonvalerat | 17078713         | 1        |
| Klenk                   | Betamethasonvalerat | 17078714         | 1        |
| Klosterring             | Betamethasonvalerat | 18199916         | 2        |
| Krieger                 | Betamethasonvalerat | 192207010        | 1        |
| krieger                 | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-373798 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------------------|---------------------|------------------|----------|
| L12                   | Betamethasonvalerat | 16E23-B03-324799 | 2        |
| L12                   | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-334329 | 2        |
| L12                   | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-345541 | 1        |
| Lamotte/Noweda        | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-349755 | 1        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 16270503         | 1        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 16270513         | 1        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 17078712         | 2        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 17078720         | 1        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 17329001         | 2        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 17329018         | 1        |
| Midas                 | Betamethasonvalerat | 17G31-B04-338575 | 2        |
| Mömerzheim            | Betamethasonvalerat | 17329008         | 1        |
| NEWCHEM               | Betamethasonvalerat | 1311039-01       | 1        |
| Noveda                | Betamethasonvalerat | 1311039-01       | 1        |
| Noveda                | Betamethasonvalerat | 192207002        | 1        |
| Noweda/ Infecto Pharm | Betamethasonvalerat | 16270505         | 1        |
| Noweda/cealo          | Betamethasonvalerat | 17329002         | 1        |
| Noweda/Ceasar Lorenz  | Betamethasonvalerat | 14188606         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 11131902         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 11B21-N02        | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1208014-01       | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1208014-02       | 2        |
| noweda                | Betamethasonvalerat | 1208014-04       | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 12229832         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 12G09-N07        | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 13091203         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 13091205         | 1        |
| noweda                | Betamethasonvalerat | 1406019-01       | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1406019-03       | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 14H28B01302863   | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 15075812         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 161001001        | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 16270511         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1704019-01       | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 17078701         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 17271601         | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 17329018         | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 17g31-b04-338575 | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1801024-01       | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1811008-01       | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 18199918         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 18199932         | 3        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 18199933         | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 18127-B05-354880 | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 1912012-01       | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 19220704         | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 19220705         | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364981 | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 20G17-F02-373798 | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 21000036003      | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 21K09-B05        | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 22001101003      | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 2202016-01       | 2        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | 22K07-08-229283  | 1        |
| Noweda                | Betamethasonvalerat | BV01090117       | 1        |
| Oberlinden- Apotheke  | Betamethasonvalerat | C0073/1          | 3        |
| Oberlinden Apotheke   | Betamethasonvalerat | C0073/115040     | 3        |
| Oberlinden Apotheke   | Betamethasonvalerat | c073/115040      | 1        |
| Phoenix 15.1.2014     | Betamethasonvalerat | 1208014-04       | 1        |
| Phoenix 13.12.2017    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330524 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b>     | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| Phoenix 22.01.2019        | Betamethasonvalerat | 1801021-01        | 1               |
| Phoenix 30.10.19 19,34EUR | Betamethasonvalerat | 18/27-B05-358065  | 1               |
| Phoenix Goettin           | Betamethasonvalerat | 13225508          | 1               |
| Phoenix/ Fagro            | Betamethasonvalerat | 18G03-B03-351731  | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 12003409          | 2               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 16270513          | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 170401901         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 17329002          | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 17329018          | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 17C29-B04-334329  | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 17K16-B08-348042  | 2               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 1801024-01        | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 1811008-01        | 2               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 18127-B05-358065  | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 191201201         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 192207003         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 192207009         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 19220705          | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363672  | 2               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363682  | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 19K11-F07         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-3649800 | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 200592406         | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 2102010-01        | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 3105              | 1               |
| Phoenix                   | Betamethasonvalerat | 3364              | 1               |
| Phönix Gotha              | Betamethasonvalerat | 12229808          | 1               |
| Phönix Gotha              | Betamethasonvalerat | 13091213          | 1               |
| Phönix Gotha              | Betamethasonvalerat | 14188608          | 1               |
| Phönix Gotha              | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 1               |
| Phönix Gotha              | Betamethasonvalerat | 1811008-01        | 1               |
| Phönix WE:16.07.2016...   | Betamethasonvalerat | 1510037-01        | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 12229807          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 13091201          | 2               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 13091209          | 2               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 13091212          | 2               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 13D03-N07         | 1               |
| Phonix                    | Betamethasonvalerat | 13K29-B32         | 1               |
| phönix                    | Betamethasonvalerat | 15/16B07-319228   | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 15075804          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 1507804           | 1               |
| phönix                    | Betamethasonvalerat | 15398515          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 16270503          | 1               |
| phönix                    | Betamethasonvalerat | 16e23-b03-327350  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330522  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 17078712          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 17329001          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 18199907          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 18199918          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 18199933          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 1911001-01        | 2               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 192207009         | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19220705          | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19g30-b02-363672  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-363693  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-0364979 | 2               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19I26-F02-364981  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366779  | 1               |
| PHÖNIX                    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366785  | 1               |
| Phönix                    | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366786  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-------------------------|---------------------|-------------------|----------|
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366787  | 2        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | 19K11-F07-366789  | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | 20E14-F02-371690  | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | 22001101009       | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | 22001101020       | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | B02-3636802       | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | BV110/0818        | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | BV-BLT186/0512    | 1        |
| Phönix                  | Betamethasonvalerat | F07-3696701       | 1        |
| Röntgen                 | Betamethasonvalerat | 1911001-01        | 4        |
| Sanacorp W.E: 18.01.... | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat |                   | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 12G09-N07         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 13091210          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 13225503          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 14188602          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 14G30-B05-296173  | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 16H22-B06-330522  | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 1704019-01        | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 17078715          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 17078719          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 17C29-B04         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 1801024-01        | 4        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 1811008           | 2        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 1811008-01        | 7        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 18199918          | 2        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 18199933          | 3        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 192207010         | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 19220705          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-3636706 | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 19G30-B02-3636806 | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 19I26f02364981    | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 21000036017       | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 2100036021        | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 2102010-02        | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | 30051201          | 1        |
| Sanacorp                | Betamethasonvalerat | F07-3700100       | 1        |
| Spangro 31.05.2013      | Betamethasonvalerat | 13D03-N07         | 2        |
| Spangro                 | Betamethasonvalerat | 17078714          | 1        |
| Spangro_21.05.2019      | Betamethasonvalerat | 1811008-01        | 3        |
| Symbiotica / Gehe       | Betamethasonvalerat | BV018/0715        | 1        |
| Symbiotica / Gehe       | Betamethasonvalerat | BV036/1215        | 1        |
| Symbiotica / Sanacorp   | Betamethasonvalerat | 18I27-B05-354898  | 2        |
| Symbiotica Spec.        | Betamethasonvalerat | 1208014-04        | 1        |
| Symbiotica Spec.        | Betamethasonvalerat | 1406019-01        | 3        |
| Symbiotica/ Anzag       | Betamethasonvalerat | 1606023-01        | 2        |
| Symbiotica/ Phönix      | Betamethasonvalerat | 2102010-01        | 3        |
| Symbiotica/Gehe         | Betamethasonvalerat | 1912012-01        | 1        |
| Symbiotica              | Betamethasonvalerat | 14H28B01302863    | 1        |
| Symbiotica              | Betamethasonvalerat | 1610010-01        | 2        |
| Symbiotica Spec/Noweda  | Betamethasonvalerat | 1208014-04        | 1        |
| vdl                     | Betamethasonvalerat | 12003411          | 1        |

- 216814 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46498 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Betamethasonvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 554             | 0              | 148 577         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 881             | 0              | 173 362         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5278            | 70             | 216 814         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9170 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3190 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,6911 % (> 98,6350 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20887     | 22249              | 8,96                      | 103,74                          |
| 20920     | 22249              | 10,20                     | 115,66                          |
| 21215     | 22249              | 8,75                      | 115,00                          |
| 21566     | 22249              | 7,74                      | 113,38                          |
| 21588     | 21588              | 0,00                      | 109,13                          |
| 21645     | 22249              | 6,85                      | 110,73                          |
| 21674     | 21674              | 0,00                      | 143,06                          |
| 22249     | 22249              | 0,00                      | 111,26                          |
| 22861     | 22861              | 0,00                      | 114,32                          |
| 24349     | 24349              | 0,00                      | 106,53                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bifonazol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20810-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bifonazol               | 8     | 5     | 71    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Albendazol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Econazol   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Fluconazol | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Isoconazol | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Miconazol  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------|------------------------|--------------------------------|
| Clotrimazol | 30,23                  | —                              |
| Methoxsalen | 145,63                 | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Bifonazol | 15152701         | 22906     | 40       | 20150703   |
| Caelo     | Bifonazol | 15152702         | 22907     | 40       | 20150703   |
| Caelo     | Bifonazol | 15152702         | 22955     | 40       | 20150703   |
| Caelo     | Bifonazol | 151527           | 23364     | 40       | 20150703*  |
| Euro OTC  | Bifonazol | 1206027-01       | 20810     | 40       | 1312397    |
| Euro OTC  | Bifonazol | 1401031-01       | 21631     | 60       | 20140220   |
| Euro OTC  | Bifonazol | 1510001          | 22253     | 60       | 20151203*  |
| Fagron    | Bifonazol | 12G11-N09        | 20820     | 40       | 20120807   |
| Fagron    | Bifonazol | 16D07-B10-324381 | 22941     | 40       | 20160419   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Bifonazol | 182771           | 24365     | 40       |
| Caelo     | Bifonazol | 22001498         | 26738     | 40       |
| Euro OTC  | Bifonazol | 1703041          | 23395     | 40       |
| Euro OTC  | Bifonazol | 1806008          | 24161     | 40       |
| Fagron    | Bifonazol | 22C23-B03-219763 | 26376     | 40       |
| Caelo     | Bifonazol | 22001498         | 26738SI   | 20       |
| Fagron    | Bifonazol | 22C23-B03-219763 | 26376SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 203 Spektren von 79 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 71 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Bifonazol | 13I09-N07        | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 14k10-B01-312067 | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 15152701         | 6        |
| Caelo                   | Bifonazol | 16J03-B08-331029 | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 1703041-01       | 2        |
| Caelo                   | Bifonazol | 18009702         | 9        |
| Caelo                   | Bifonazol | 18009704         | 4        |
| Caelo                   | Bifonazol | 18009705         | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 18277103         | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 18277104         | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 19287504         | 1        |
| Caelo                   | Bifonazol | 19287505         | 2        |
| Caelo                   | Bifonazol | 20003802002      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Bifonazol | 18277104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Bifonazol | 19287505         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Bifonazol | 18277104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Bifonazol | 19287505         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Bifonazol | 20003802002      | 2        |
| Erregierre S.p.A        | Bifonazol | A200003          | 2        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 1206027-01       | 2        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 1206027-02       | 1        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 13G10N02         | 1        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 1510001-02       | 6        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 16703-B08-333937 | 1        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 170304101        | 1        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 1703041-01       | 5        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 18041814         | 1        |
| Euro OTC                | Bifonazol | 1806008-01       | 12       |
| Euro OTC                | Bifonazol | 18065008-01      | 1        |
| Euro Rho/Jenne          | Bifonazol | 1806008-011      | 1        |
| Fagron                  | Bifonazol |                  | 2        |
| Fagron                  | Bifonazol | 11F20-N06        | 1        |
| Fagron                  | Bifonazol | 12D17-N02        | 3        |
| Fagron                  | Bifonazol | 12E29-N03        | 5        |
| Fagron                  | Bifonazol | 12G11-N09        | 2        |
| Fagron                  | Bifonazol | 13G10-N02        | 2        |
| Fagron                  | Bifonazol | 14C28-B03-292388 | 1        |
| Fagron                  | Bifonazol | 14C28-B03-292389 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
| Fagron    | Bifonazol | 14K10-B01-300541 | 6        |
| Fagron    | Bifonazol | 14K10-B01-306783 | 5        |
| Fagron    | Bifonazol | 14K10-B01-308349 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 14K10-B01-312067 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 14K10-B01-316618 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 15/18-B04-320085 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 1518-B04-316619  | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 15I18-B04-316619 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 1607-B10-324380  | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 16D07-B10-321576 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 16D07-B10-324380 | 3        |
| Fagron    | Bifonazol | 16D07-B10-324381 | 6        |
| Fagron    | Bifonazol | 16D07-B10-32480  | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 16j03-b08-327046 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 16J03-B08-327046 | 4        |
| Fagron    | Bifonazol | 16J03-B08-331029 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 16J03-B08-333936 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 16J03-B08-333937 | 6        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05        | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05_344514 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-344515 | 4        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-347176 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-350644 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-353060 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-357230 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-357781 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-358736 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B05-362358 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 18A15-B5-34716   | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 19E06B01363093   | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 19E06-B01-363093 | 7        |
| Fagron    | Bifonazol | 19E06-B01-367109 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 19L04-F02-369242 | 8        |
| Fagron    | Bifonazol | 19L-F02-369242   | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 20L03-F03-375885 | 7        |
| Fagron    | Bifonazol | 20L03-F03-375887 | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | 21B18-B03-215543 | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | A160002          | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | A170003          | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | A190005          | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | A200003          | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | B05-3623508      | 1        |
| Fagron    | Bifonazol | f02-3671100      | 2        |
| Fagron    | Bifonazol | 14k10-b01-300541 | 1        |
| Gehe      | Bifonazol | 13D12-N11        | 1        |
| Gehe      | Bifonazol | 15152703         | 1        |
| Gehe      | Bifonazol | 19L04-F02-369242 | 1        |
| Gehe      | Bifonazol | 20003802009      | 1        |
| Noweda    | Bifonazol | 18A15-B05-344514 | 1        |
| Noweda    | Bifonazol | 21B18-B03-215543 | 2        |
| Sanacorp  | Bifonazol | 19287505         | 1        |
| Sanacorp  | Bifonazol | 19E06-B01        | 1        |

- 221 959 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 228 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bifonazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| Typ B | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| Typ C | 0              | 201             | 2              | 221 959         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,0148 % (> 97,5369 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20810     | 20810              | 0,00                      | 64,73                           |
| 20820     | 23364              | 12,36                     | 61,99                           |
| 21631     | 20810              | 8,96                      | 67,77                           |
| 22253     | 22253              | 0,00                      | 67,71                           |
| 22906     | 22253              | 6,53                      | 62,06                           |
| 22907     | 23364              | 4,81                      | 64,45                           |
| 22941     | 23364              | 4,38                      | 63,92                           |
| 22955     | 23364              | 3,09                      | 64,21                           |
| 23364     | 23364              | 0,00                      | 65,11                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Biotin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20414-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Biotin; Biotin-D(+); Biotinum; D-Biotin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Biotin                  | 8     | 12    | 50    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Biotin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 123,68                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Biotin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Biotin   | 16164313   | 22901     | 40       | 20160616   |
| Caelo     | Biotin   | 16164313   | 22902     | 40       | 20160216   |
| Caelo     | Biotin   | 163432     | 23029     | 40       | 20170119*  |
| Caelo     | Biotin   | 163432     | 23063     | 40       | 20170119*  |
| Euro OTC  | Biotin   | 1402028-01 | 21632     | 60       | 20140404   |
| Euro OTC  | Biotin   | 1508030    | 21904     | 60       | 20150925*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Biotin   | 1610003          | 22855     | 40       | 20161110*  |
| Euro OTC  | Biotin   | 2009044          | 25536     | 40       | 20210215*  |
| Fagron    | Biotin   | 13K29-N02        | 21221     | 40       | 20131204   |
| Fagron    | Biotin   | 17K20-B03-351524 | 24694     | 40       | 20180108   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 550 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Biotin   | 173152           | 23829     | 40       |
| Caelo     | Biotin   | 183009           | 24372     | 40       |
| Caelo     | Biotin   | 21003208         | 25850     | 50       |
| Euro OTC  | Biotin   | 1603017          | 22507     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 1708007          | 23728     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 1802022          | 23955     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 1903020          | 24612     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 1903019          | 24631     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 2005032          | 25420     | 40       |
| Euro OTC  | Biotin   | 2110003          | 25875     | 50       |
| Euro OTC  | Biotin   | 2306005          | 26934     | 40       |
| Fagron    | Biotin   | 22C02-B01-217682 | 26157     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Biotin   | 2110003          | 25875SI   | 10       |
| Euro OTC  | Biotin   | 2306005          | 26934SI   | 20       |
| Fagron    | Biotin   | 22C02-B01-217682 | 26157SI   | 20       |

- 173 693 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 112 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 50 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
|           | Biotin   | 22C02-B01-224530 | 1        |
|           | Biotin   | 22C02-B01-217682 | 1        |
| Caelo     | Biotin   | 12A23-N03        | 1        |
| Caelo     | Biotin   | 1402028-01       | 2        |
| Caelo     | Biotin   | 1610003-02       | 1        |
| Caelo     | Biotin   | 1708007-01       | 2        |
| Caelo     | Biotin   | 17D28-B07-334630 | 1        |
| EuRho     | Biotin   | 1802022-01       | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 10061709         | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1111039-02       | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1301026-01       | 3        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1402028-01       | 2        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1411047-01       | 3        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1508030-01       | 2        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1603017-01       | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 161000301        | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1610003-01       | 6        |
| Euro OTC  | Biotin   | 170800701        | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1708007-01       | 8        |
| Euro OTC  | Biotin   | 180202201        | 6        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1802022-01       | 4        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1802022-02       | 2        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1903019-01       | 4        |
| Euro OTC  | Biotin   | 190302001        | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 1903020-01       | 4        |
| Euro OTC  | Biotin   | 2009044-01       | 13       |
| Euro OTC  | Biotin   | 2041517          | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 2110003          | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 2110003-01       | 7        |
| Euro OTC  | Biotin   | 24011801         | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 2417Q-01100      | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 28071506         | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 2818Q-01100      | 1        |
| Euro OTC  | Biotin   | 3021501          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC    | Biotin   | 5121812          | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 12111302         | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 12A23-N03        | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 12C14-N01        | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 13081203         | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 13111202         | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 13K29-N02        | 2        |
| Fagron      | Biotin   | 14d04-b07-292963 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 17k20-B03-351524 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 17K20-B03-351524 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 19E22-B01-363404 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 20110634         | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 20K09-F02-375271 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 20K09-F02-375272 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | 22C02-B01-217682 | 1        |
| Fagron      | Biotin   | F03-3775400      | 1        |
| Fagron      | Biotin   | UE01704007       | 1        |
| Fagron      | Biotin   | UE01807006       | 1        |
| Fagron      | Biotin   | UE02005010       | 1        |
| Fagron      | Biotin   | UE02005015       | 1        |
| Gatt-Koller | Biotin   | 1634211          | 1        |
| kögl        | Biotin   | 17315206         | 1        |
| KÖGL        | Biotin   | 17315212         | 1        |
| privat      | Biotin   | 20171208-05-100  | 1        |

- 222 050 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 254 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Biotin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Biotin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 550             | 0              | 173 693         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 112             | 0              | 222 050         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Biotin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9091 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 94,6429 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21221     | 21904              | 13,80                     | 157,38                          |
| 21632     | 21904              | 6,46                      | 160,50                          |
| 21904     | 21904              | 0,00                      | 162,51                          |
| 22855     | 22855              | 0,00                      | 163,76                          |
| 22901     | 21904              | 4,38                      | 163,96                          |
| 22902     | 21904              | 4,96                      | 164,44                          |
| 23029     | 23029              | 0,00                      | 165,67                          |
| 23063     | 23063              | 0,00                      | 164,93                          |
| 24694     | 23029              | 11,56                     | 166,21                          |
| 25536     | 25536              | 0,00                      | 164,43                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Bismutgallat, basisches                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21252-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas; Bismutum subgallicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bismutgallat, basisches | 6     | 5     | 235   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung             |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Schweres basisches Bismutnitrat | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 79,80                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 13179105         | 21252     | 40       | 1412254    |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 13179105         | 21553     | 60       | 20130701   |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 170041           | 23359     | 40       | 20170214*  |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004102         | 23372     | 40       | 20170214   |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 20000903         | 25204     | 40       | 20200331*  |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-309481 | 22597     | 40       | 20150226   |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-317883 | 22598     | 40       | 20151102   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 191063           | 24714     | 40       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110         | 25845     | 50       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335597 | 23570     | 40       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432 | 25186     | 40       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 22I21-B04-223756 | 26617     | 40       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 22I21-B04-223756 | 26617SI   | 20       |

- 174013 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 843 Spektren von 420 *Apo-Ident*-Kunden aus 251 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 235 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------------------|------------------|----------|
| 5N Plus GmbH / Ebert | Bismutgallat, basisches | 21003110009      | 1        |
|                      | Bismutgallat, basisches | 21003110010      | 1        |
| 5N Plus GmbH/Phoenix | Bismutgallat, basisches | 21G21-B03-213570 | 1        |
|                      | Bismutgallat, basisches | 18040801         | 1        |
| ahd/lamotte          | Bismutgallat, basisches | 2020000872       | 1        |
| Alliance H.          | Bismutgallat, basisches | 13718_b13_292058 | 1        |
| Alliance Healthcare  | Bismutgallat, basisches | 15080602         | 1        |
| Alliance             | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02        | 2        |
| Allianz Healthcare   | Bismutgallat, basisches | 12172402         | 1        |
| Allianz Healthcare   | Bismutgallat, basisches | 15200911         | 1        |
| Anzag                | Bismutgallat, basisches | 17259517         | 1        |
| apomix               | Bismutgallat, basisches | 2012000059       | 2        |
| Bombastus            | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02        | 1        |
| Bombastus            | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-292058 | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13G10-N12        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches |                  | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 10135109         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 10D23-N05        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 11127101         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 11127104         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 1127203          | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12166901         | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 1217240          | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12172401         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12172402         | 4        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12172409         | 6        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12172412         | 5        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12c13-n03        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12C13-N03        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12c13-no3        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12E16-N03        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 12I13-N11        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-292057 | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-292058 | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13179101         | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13179105         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13179111         | 6        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02        | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13        | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13-294108 | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 14224103         | 4        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 14224105         | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15080602         | 3        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15080603         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15080606         | 10       |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15200904         | 3        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15200905         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15200907         | 1        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15200910         | 2        |
| Caelo                | Bismutgallat, basisches | 15200911         | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15200913            | 4        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 1520910             | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 1520913             | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-304408    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15B02B04304413      | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-309481    | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15J26_B02-321313    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-320473    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-320479    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 1603810             | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 16038308            | 7        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 16038310            | 7        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 16038312            | 9        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335597    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17/26-B01-340556    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004102            | 10       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004106            | 10       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004107            | 5        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004109            | 9        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17004112            | 11       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 1725909             | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259503            | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259505            | 4        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259509            | 6        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259510            | 6        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259513            | 5        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259517            | 7        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17259519            | 3        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17E16-B02-336992    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17-E16-B02-336992   | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 17I26-B01-341866    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 18040801            | 11       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06           | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346305    | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 18A29-B346305       | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 191063002           | 21       |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 191063004           | 6        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 191063005           | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 191063006           | 7        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 19106301            | 8        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 19106302            | 6        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 19B05-B09-191019    | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 20004232001         | 3        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 20004232002         | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 20004232004         | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 2004232006          | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 2012006724          | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 2017002570          | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21000126001         | 3        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110002         | 7        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110005         | 3        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110006         | 5        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110009         | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110010         | 2        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 21003110013         | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 220511(21000126001) | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 23121410            | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 2414E-01185         | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 26011903            | 1        |
| Caelo     | Bismutgallat, basisches | 5208I-01185         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 62183516          | 1        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 81297468          | 5        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 8129768           | 1        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 9205701           | 1        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 9205703           | 2        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 92057409          | 1        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | 9K26-N10          | 2        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | B02-1964302       | 1        |
| Caelo                     | Bismutgallat, basisches | B-150513-1        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Bismutgallat, basisches | 17259505          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Bismutgallat, basisches | 17259509          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Bismutgallat, basisches | 191063006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Bismutgallat, basisches | 19106301          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Bismutgallat, basisches | 21000126001       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Bismutgallat, basisches | 20004232004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Bismutgallat, basisches | 191063006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 16038312          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 17004102          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 17259509          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 17259510          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 17259513          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 191063002         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 191063004         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 191063006         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 19106301          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 20004232001       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 20004232004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 21000126001       | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 21003110002       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 21003110006       | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Bismutgallat, basisches | 21003110009       | 1        |
| Caesar/Ebert              | Bismutgallat, basisches | 17259509          | 1        |
| Euro OTC                  | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335597  | 3        |
| Fagro/Gehe                | Bismutgallat, basisches | 2018005145        | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches |                   | 3        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 10H31-N01         | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 114101-0003       | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 11F15-N03         | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 12/13-N11         | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 12B02-B04-304408  | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 12C13-N03         | 4        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 12E16-N03         | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 12K26-N01         | 3        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-292057  | 2        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B-13-292057 | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-292058  | 3        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13294098   | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-294098  | 2        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-294108  | 3        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13179111          | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 1318-B13-292057   | 2        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 1318b13292058     | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 1318B1329409      | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 1318B13294108     | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02         | 3        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13E21-N03         | 2        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13F10-N12         | 1        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13G10-N12         | 4        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13         | 5        |
| Fagron                    | Bismutgallat, basisches | 13I18-b13-292057  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------------------|----------|
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13-292057    | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13-292058    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13-294098    | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13i18-b13-294108    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13I18-B13-294108    | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 13K08-N03           | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 14H13-B07           | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 14H13B07303639      | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 14H13-B07-303639    | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15/26-B02-320473    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15/26-B02-321313    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15126-B02-321313    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04           | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-209481    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15b02b04304408      | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-304408    | 9        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-304413    | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15b02-B04-309481    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02B04309481      | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-309481    | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-311878    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15C27-B02-311879    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15H05-B07           | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15H05-B07-311880    | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15I26-B02-325472    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02           | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B022          | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-317883    | 9        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-320473    | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15j26-b02-321313    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-321313    | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-325450    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-325472    | 9        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-321313    | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17B04            | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04           | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-3355593   | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17B04335597      | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335597    | 11       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17/26-B01-340556    | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17/26-B01-341866    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 1726B01341866       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17E16-B02           | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17E16-B02-336968    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17E16-B02-336992    | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17G06-B10-355772    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17i26-B01           | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17I26-B01-340552    | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17I26-B01-340556    | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 17I26-B01-341866    | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 180307BB/2016006984 | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 180808186           | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06           | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-3460303   | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346303    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29B06-346305     | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346305    | 8        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346305    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10           | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10-352463    | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10-352486  | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10-353902  | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10-353916  | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06B10355772    | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18G06-B10-355772  | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 18K29-B06-346303  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 191022            | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19B05-B09-191019  | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19B05-B09-191022  | 8        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19k28-B02         | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02         | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196431  | 12       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19k28b02196432    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432  | 18       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19k28-B02-201353  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-201353  | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 19K28Bo2-196432   | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2010002685        | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 20114b10202382    | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2012000059        | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2012006724        | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2013006220        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2014006082        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2015000361        | 3        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2015000866        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2015007568        | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2016006984        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2017002570        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2017006945        | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2018000237        | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2018005145        | 7        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2019001542        | 11       |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 2020004951        | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 20I14_B10-202382  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 20I14-B10         | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 20i14-B10-2023802 | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 20I14-B10-202382  | 4        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21F11-B99         | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21F11-B99-215303  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21f11-b99-215304  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21F11-B99-215304  | 5        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21G21-B03         | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21g21b0321213570  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21G21-B03-213244  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21G21-B03-213570  | 6        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 21G21-B03-215370  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 22I21-B04-223683  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 22I21-B04-223756  | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 26-B01-340552     | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 325472            | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 411092-3-P        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | 5121              | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B02-1964302       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B02-2013503       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B02-201353        | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | b03-2135700       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B09-1910109       | 2        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B10-2023802       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B02-1964302       | 1        |
| Fagron    | Bismutgallat, basisches | B03-2135700       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                | Charge                | Spektren |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|----------|
| Fargon GmbH & Co.KG        | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-321313      | 2        |
| Fargon/ Noweda             | Bismutgallat, basisches | 15B02-B04-309481      | 1        |
| Fargon/ Sanacorp           | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432      | 1        |
| Fargon/Sanacorp            | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346305      | 1        |
| Fargon                     | Bismutgallat, basisches | 13/18-B13-294108      | 1        |
| Fargron                    | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02             | 1        |
| Fargron                    | Bismutgallat, basisches | 16k17-b04-335597      | 1        |
| Frago/Noweda               | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335597      | 1        |
| Fragon/Sanacorp            | Bismutgallat, basisches | 16K17-B04-335593      | 1        |
| Fragon/Sanacorp            | Bismutgallat, basisches | 17/26-B01-340552      | 1        |
| Fragon/Sanacorp            | Bismutgallat, basisches | 18A-29-B06-346303     | 1        |
| Fragon                     | Bismutgallat, basisches | 19B05-B09-191022      | 1        |
| Fragon                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-19643       | 1        |
| Fragon                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-1964301     | 1        |
| Fragon                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196431      | 2        |
| Fragon                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432      | 1        |
| Gehe amax                  | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-325450      | 1        |
| Gehe                       | Bismutgallat, basisches | 12172401              | 1        |
| Gehe                       | Bismutgallat, basisches | 15080607              | 1        |
| Gehe                       | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-317883      | 1        |
| GEHE                       | Bismutgallat, basisches | 17259509              | 1        |
| Gehe                       | Bismutgallat, basisches | 17E16-B02-336992      | 1        |
| GEHE                       | Bismutgallat, basisches | 18040801              | 1        |
| GEHE                       | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06             | 2        |
| Gehe                       | Bismutgallat, basisches | 2015007568            | 1        |
| Hedinger                   | Bismutgallat, basisches | 16038310              | 1        |
| Infectopharm               | Bismutgallat, basisches | 14224103              | 1        |
| Kehr                       | Bismutgallat, basisches | 17I26-B01-341866      | 1        |
| Klenk                      | Bismutgallat, basisches | 12E16-N03             | 1        |
| L12                        | Bismutgallat, basisches | 16038308              | 1        |
| Martinus Apotheke          | Bismutgallat, basisches | keine                 | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 17/26-B01-341866      | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346303      | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196431      | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432      | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-201353      | 1        |
| Noweda                     | Bismutgallat, basisches | 20004232001           | 1        |
| PHOENIX am 17.01.2014      | Bismutgallat, basisches | 2012006724            | 1        |
| Phoenix, Jembke            | Bismutgallat, basisches | 10135101              | 1        |
| Phoenix                    | Bismutgallat, basisches | 1520913               | 1        |
| Phoenix                    | Bismutgallat, basisches | 191063002             | 1        |
| Phönix                     | Bismutgallat, basisches | 12-13-N11             | 1        |
| Phönix                     | Bismutgallat, basisches | 12E16-N03             | 1        |
| phönix                     | Bismutgallat, basisches | 15J26-B02-325450      | 1        |
| Phönix                     | Bismutgallat, basisches | 17259505              | 2        |
| Phönix                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02             | 1        |
| Phönix                     | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-196432      | 1        |
| Sanacorp 03.01.22 23,00EUR | Bismutgallat, basisches | 220103BE              | 1        |
| Sanacorp 28.06.2017 ...    | Bismutgallat, basisches | 2015007568            | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 12/13-N11             | 1        |
| sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 13/1818B13-292057     | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 13D19-N02             | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 18A29-B06-346305      | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 19K28-B02-2013503     | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 2018005145            | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | 2019001542-B02-201353 | 1        |
| Sanacorp                   | Bismutgallat, basisches | B02-2013503           | 1        |
| Sidonia                    | Bismutgallat, basisches | 15200904              | 1        |
| Sidonia                    | Bismutgallat, basisches | 15J-26-B02-325450     | 1        |
| Sidonia                    | Bismutgallat, basisches | 17004107              | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                | Charge | Spektren |
|------------------------|-------------------------|--------|----------|
| siehe WE-Prüfprotokoll | Bismutgallat, basisches | 4/09   | 1        |

- 221 319 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 058 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bismutgallat, basisches* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 230             | 0              | 174 013         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 840             | 3              | 221 319         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,3913 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,6441 % (> 99,2883 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21252     | 21252              | 0,00                      | 72,89                           |
| 21553     | 21252              | 5,87                      | 71,64                           |
| 22597     | 25204              | 10,37                     | 70,06                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 22598            | 25204                          | 9,56                                 | 70,55                                      |
| 23359            | 23359                          | 0,00                                 | 71,91                                      |
| 23372            | 21252                          | 9,23                                 | 69,37                                      |
| 25204            | 25204                          | 0,00                                 | 72,37                                      |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Borsäure</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20182-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Borsäure                | 6     | 4     | 44    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 93,47                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Borsäure | 14133119         | 21804     | 60       | 20140509   |
| Caelo     | Borsäure | 15425112         | 22964     | 40       | 20160104   |
| Caelo     | Borsäure | 170613           | 23286     | 40       | 20170316*  |
| Caelo     | Borsäure | 193010           | 25210     | 40       | 20200113*  |
| Fagron    | Borsäure | 13I04-N06        | 21228     | 40       | 20130920   |
| Fagron    | Borsäure | 15L09-B07-322988 | 23746     | 40       | 20151222   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Borsäure | 15242903 | 22965     | 40       |
| Caelo     | Borsäure | 191943   | 24741     | 40       |
| Caelo     | Borsäure | 21001289 | 25698     | 50       |
| Caelo     | Borsäure | 21000784 | 25701     | 50       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 81 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 44 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                     | Borsäure | 10227913         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 11D13-N08        | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 12238901         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 12260502         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 14095202         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 14133113         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 14133119         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 15095103         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 15158901         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 15158903         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 15242906         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 15242909         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 15425101         | 5        |
| Caelo                     | Borsäure | 15425108         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 15425112         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 15425114         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 15425118         | 3        |
| Caelo                     | Borsäure | 16291001         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 17327901         | 4        |
| Caelo                     | Borsäure | 17327907         | 5        |
| Caelo                     | Borsäure | 17327912         | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 17327917         | 3        |
| Caelo                     | Borsäure | 193010003        | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 19301003         | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 20000508002      | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 20000508005      | 2        |
| Caelo                     | Borsäure | 200041/5001      | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 20004175001      | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 21000784001      | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 5425114          | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 80303AB          | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 9324021          | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 9324036          | 1        |
| Caelo                     | Borsäure | 9324043          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Borsäure | 20000508002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Borsäure | 17327916         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Borsäure | 17327912         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Borsäure | 17327916         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Borsäure | 19194301         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Borsäure | 20000508002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Borsäure | 20004175001      | 1        |
| E Plus                    | Borsäure | 15425108         | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 11d13-n08        | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 11I26-n05        | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 12f01-n08        | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 12G04-N10        | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 13A21-N06        | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 13I04-N06        | 2        |
| Fagron                    | Borsäure | 14133101         | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 14B07-B02-295752 | 1        |
| Fagron                    | Borsäure | 9082012B         | 1        |
| Gatt-Koller               | Borsäure | 1803542          | 1        |
| Labor                     | Borsäure | 159095           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz | Charge | Spektren |
|-------------|----------|--------|----------|
| Nachprüfung | Borsäure |        | 1        |
| Sanacorp    | Borsäure | 1/AKD3 | 1        |

- 222 081 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 260 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Borsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 81              | 0              | 222 081         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 92,5926 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21228     | 25210              | 10,81                     | 168,46                          |
| 21804     | 25210              | 3,88                      | 166,06                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 22964            | 23286                          | 15,52                                | 180,07                                     |
| 23286            | 23286                          | 0,00                                 | 200,51                                     |
| 23746            | 25210                          | 9,98                                 | 170,24                                     |
| 25210            | 25210                          | 0,00                                 | 172,50                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Budesonid</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20569-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Budesonid; Budesonid, mikronisiert; Budesonidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Budesonid               | 8     | 12    | 179   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Beclometasondipropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Triamcinolonacetonid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 07](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 78,17                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Betamethasonvalerat                     | >50                    | 20,70                          |
| Erythromycin                            | >50                    | 34,26                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Budesonid | 11351704         | 20808     | 40       | AR-15-FG-005286-01 |
| Caelo     | Budesonid | 161431           | 22627     | 40       | 20160606*          |
| Caelo     | Budesonid | 161431           | 22627SI   | 25       | 20160606*          |
| Caelo     | Budesonid | 15344004         | 22649     | 40       | 20151116           |
| Caelo     | Budesonid | 15344004         | 22649SI   | 23       | 20151116           |
| Euro OTC  | Budesonid | 1311022-01       | 21620     | 60       | 20140113           |
| Euro OTC  | Budesonid | 1311022-01       | 21620SI   | 37       | 20140113           |
| Euro OTC  | Budesonid | 1604018          | 22537     | 40       | 20160509*          |
| Euro OTC  | Budesonid | 1604018          | 22537SI   | 23       | 20160509*          |
| Euro OTC  | Budesonid | 2010006          | 25475     | 40       | 20201202*          |
| Fagron    | Budesonid | 16J04-B01-326581 | 22841     | 40       | 20161026           |
| Fagron    | Budesonid | 16J04-B01-326581 | 22888     | 40       | 20161026           |
| Fagron    | Budesonid | 16J04-B01-326581 | 22888SI   | 30       | 20161026           |
| Fagron    | Budesonid | 18C15-B03-355399 | 24699     | 40       | 20180409           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 518 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 613 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 951 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Budesonid | 170788 | 23279     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Budesonid | 180749           | 24026                | 40       |
| Caelo     | Budesonid | 191381           | 24737                | 40       |
| Caelo     | Budesonid | 20002391         | 25636                | 30       |
| Caelo     | Budesonid | 23000636         | 26710                | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 1709022          | 23778                | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 1904004          | 24619                | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2003043          | 25251                | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2103025          | 25690                | 50       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2203005          | 26088                | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2301044          | 26590                | 30       |
| Fagron    | Budesonid | 22A12-B01-213702 | 26378                | 40       |
| Caelo     | Budesonid | 15344004         | 22649SI <sup>†</sup> | 7        |
| Caelo     | Budesonid | 170788           | 23279SI              | 20       |
| Caelo     | Budesonid | 180749           | 24026SI              | 20       |
| Caelo     | Budesonid | 191381           | 24737SI              | 24       |
| Caelo     | Budesonid | 20002391         | 25636SI              | 30       |
| Caelo     | Budesonid | 23000636         | 26710SI              | 30       |
| Euro OTC  | Budesonid | 1709022          | 23778SI              | 20       |
| Euro OTC  | Budesonid | 1904004          | 24619SI              | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2003043          | 25251SI              | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2010006          | 25475SI <sup>†</sup> | 39       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2103025          | 25690SI              | 50       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2203005          | 26088SI              | 40       |
| Euro OTC  | Budesonid | 2301044          | 26590SI              | 32       |
| Fagron    | Budesonid | 16J04-B01-326581 | 22841SI <sup>†</sup> | 24       |
| Fagron    | Budesonid | 18C15-B03-355399 | 24699SI <sup>†</sup> | 35       |
| Fagron    | Budesonid | 22A12-B01-213702 | 26378SI              | 30       |

- 173 292 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 829 Spektren von 247 *Apo-Ident*-Kunden aus 187 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 179 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|----------|
|           | Budesonid | 20004092009 | 1        |
|           | Budesonid | 20004092016 | 1        |
|           | Budesonid | 20004092018 | 1        |
|           | Budesonid | 20004092024 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge          | Spektren |
|-----------|-----------|-----------------|----------|
|           | Budesonid | 20004092026     | 2        |
|           | Budesonid | 23000636001     | 1        |
|           | Budesonid | 23000636003     | 2        |
| Anzag     | Budesonid | 19138101        | 1        |
| Anzag     | Budesonid | 19138102        | 2        |
| Bombastus | Budesonid | 21100M1A0021321 | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 10061705        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 11175014        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 11175015        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 11351701        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 11351703        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 11351706        | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 11351707        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 11351713        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 12295103        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 12295105        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 12295106        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 12295108        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 12295109        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 12295110        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 12295111        | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 1407116         | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 140711707       | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 14071701        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 14071702        | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 14071706        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 14071707        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 14071713        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 14071714        | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 14071716        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 14071717        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 1471707         | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 15044002        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 15173802        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15173803        | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 15173804        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 15173806        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15173807        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 15173810        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 15173811        | 8        |
| Caelo     | Budesonid | 15344002        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15344003        | 7        |
| Caelo     | Budesonid | 15344004        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 15344005        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15344006        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15344008        | 8        |
| Caelo     | Budesonid | 15344009        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 15344010        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 15344012        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 15344013        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 15344014        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 16143101        | 7        |
| Caelo     | Budesonid | 16143102        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 16143103        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 16143105        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 16143106        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 16143107        | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 16143108        | 10       |
| Caelo     | Budesonid | 16143110        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 16143112        | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Budesonid | 170078801          | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 170078808          | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 17078801           | 17       |
| Caelo     | Budesonid | 17078803           | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 17078804           | 7        |
| Caelo     | Budesonid | 17078805           | 16       |
| Caelo     | Budesonid | 17078808           | 9        |
| Caelo     | Budesonid | 17078809           | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 1709022            | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 17342902           | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 18074901           | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 18074902           | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 18074903           | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 18074905           | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 18074907           | 10       |
| Caelo     | Budesonid | 18074908           | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 18074909           | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 181720608          | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 18172601           | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 18172603           | 14       |
| Caelo     | Budesonid | 18172604           | 19       |
| Caelo     | Budesonid | 18172606           | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 18172607           | 13       |
| Caelo     | Budesonid | 18172608           | 8        |
| Caelo     | Budesonid | 18172609           | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 18172610           | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 18172611           | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 18172614           | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 191381002          | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 191381004          | 13       |
| Caelo     | Budesonid | 191381005          | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 19138101           | 22       |
| Caelo     | Budesonid | 19138101P-200511-1 | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 19138101P-200709-1 | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 19138101P-200727-2 | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 19138102           | 27       |
| Caelo     | Budesonid | 19138103           | 10       |
| Caelo     | Budesonid | 200004092007       | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 200004092016       | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 20001092012        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 2000402008         | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092001        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092002        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092003        | 6        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092005        | 7        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092006        | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092007        | 11       |
| Caelo     | Budesonid | 20004092008        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092009        | 9        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092011        | 5        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092012        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092013        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092015        | 3        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092016        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092018        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092022        | 4        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092023        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092024        | 1        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092026        | 2        |
| Caelo     | Budesonid | 20004092028        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                     | Budesonid | 20i17-f07-374500 | 1        |
| Caelo                     | Budesonid | 21100M1          | 1        |
| Caelo                     | Budesonid | 23000636003      | 1        |
| Caelo                     | Budesonid | 774865           | 1        |
| Caelo                     | Budesonid | B-240619-2       | 1        |
| Caelo                     | Budesonid | ChB14071717      | 1        |
| Caecolo ,                 | Budesonid | 17078809         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Budesonid | 18172607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 191381002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 19138102         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 19138101         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 19138102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092018      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 18172607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 20004092001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 20004092003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 20004092008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 20004092009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Budesonid | 20004092014      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 191381002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 19138102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 19138102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 18172606         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Budesonid | 18172610         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 18172603         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Budesonid | 20004092009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 17078808         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 17342902         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18074905         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172603         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172604         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172606         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172608         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172610         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172611         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 18172614         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 1913810          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 191381002        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 191381004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 191381005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 19138101         | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 19138102         | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 19138103         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 2000402007       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092002      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092007      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092008      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092011      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092012      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092015      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid | 20004092017      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid       | 20004092018       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid       | 20004092019       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid       | 20004092022       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Budesonid       | 20004092024       | 3               |
| Cealo / Otto Geilenk. ... | Budesonid       | 19138101          | 1               |
| Cealo/Gehe                | Budesonid       | 19138103          | 1               |
| Cealo/Sanacorp            | Budesonid       | 20004092006       | 1               |
| Cealo                     | Budesonid       | 17078804          | 1               |
| Ceolo/Spangro             | Budesonid       | 191381002         | 1               |
| crystal pharma/gehe       | Budesonid       | 1305004-01        | 2               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 1311022-01        | 5               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 1604018-01        | 2               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 1709022-01        | 2               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 1709022-02        | 4               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 18172609          | 1               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 1904004-01        | 2               |
| Euro OTC                  | Budesonid       | 709022-02         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       |                   | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 12D03-N03         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 12G23-N01         | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 13A07-N09         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 13H22-N03         | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14A30-B09_291366  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14A30-B09-291366  | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14H15-B02         | 3               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14H15-B02-297926  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14H15-B02-301971  | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 14H15-B02-301972  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15344012          | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15E27_B10         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15E27-B01-308321  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15e27-b10-308321  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15E27-B10-308321  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15e27-b10-308322  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15E27-B10-308322  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 15E27-B10-315704  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 16J04-B01         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 16j04-b01-326583  | 3               |
| Fagron                    | Budesonid       | 17a17-b01         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 17A17-B01         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 17A17-B01-331248  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 17A17-B01-331448  | 4               |
| Fagron                    | Budesonid       | 17F28-B04-345016  | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 18074901          | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 18172601          | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 18C15-B03-350266  | 4               |
| Fagron                    | Budesonid       | 18C15-B03-353058  | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 18C15-B03-355399  | 3               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19/27-F02-366343  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19F06-B06         | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19f06-B06-363444  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19F06-B06-363447  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19F-06-B06-363447 | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 19I27-F02-366344  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 1B001192001       | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 1B00119201        | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 1B003202001       | 2               |
| Fagron                    | Budesonid       | 20/17-F07         | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 20G17-F03-372894  | 1               |
| Fagron                    | Budesonid       | 20G17-F03-372894  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron                  | Budesonid | 20I17-F07        | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | 20I17-F07-374499 | 2        |
| Fagron                  | Budesonid | 20I17-F07-374500 | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | 21b05_b17-213703 | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | 21B05-B17        | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | 21I20-B03-215664 | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | 21I20-B03-215664 | 1        |
| Fagron                  | Budesonid | C2280092         | 1        |
| Fargon/Kehr             | Budesonid | 16J04-B01-326583 | 1        |
| Farmabios/Noweda        | Budesonid | 21100M1B0031821  | 2        |
| Farmabios/Phoenix       | Budesonid | 21100M1B0021821  | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 14071714         | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 16143103         | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 16143107         | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 17078801         | 1        |
| GEHE                    | Budesonid | 18074901         | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 18074902         | 3        |
| GEHE                    | Budesonid | 18172601         | 2        |
| Gehe                    | Budesonid | 18172604         | 1        |
| Gehe                    | Budesonid | 20004092024      | 1        |
| Geibo/ Fargron          | Budesonid | 15E27-B10-315704 | 1        |
| Geibo/ Fargron          | Budesonid | 17A17-b01-331448 | 1        |
| L10                     | Budesonid | 15344012         | 1        |
| Noweda/Caesar & Lore... | Budesonid | 19138101         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 1604018-01       | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 16143108         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 16143110         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 17078803         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 18074903         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 18172608         | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 191381004        | 1        |
| Noweda                  | Budesonid | 20004092012      | 1        |
| Otto Geilenkirchen      | Budesonid | 23000636003      | 1        |
| Phoenix                 | Budesonid | 14071702         | 3        |
| Phoenix                 | Budesonid | 15344013         | 1        |
| phoenix                 | Budesonid | 19138103         | 1        |
| Phönix                  | Budesonid | 18074907         | 1        |
| Phönix                  | Budesonid | 18172607         | 1        |
| Phönix                  | Budesonid | 191381004        | 1        |
| Sanacorp /Fargron       | Budesonid | 17A17-B01-331448 | 1        |
| Sanacorp,               | Budesonid | 16143103         | 1        |
| sanacorp                | Budesonid | 14071701         | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 17078801         | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 17078805         | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 18074902         | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 18074907         | 1        |
| sanacorp                | Budesonid | 191381004        | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 20004092024      | 1        |
| Sanacorp                | Budesonid | 23000636004      | 1        |
| VDI 23.10.14 19,50 euro | Budesonid | 14071707         | 1        |

- 221 333 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 125 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Budesonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 518             | 0              | 148 613         |
| Typ B | 0              | 951             | 0              | 173 292         |
| Typ C | 0              | 782             | 47             | 221 333         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Budesonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8417 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3691 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 94,3305 % (> 93,9686 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20808     | 20808              | 0,00                      | 138,60                          |
| 21620     | 20808              | 5,25                      | 129,39                          |
| 22537     | 22537              | 0,00                      | 114,72                          |
| 22627     | 22627              | 0,00                      | 120,07                          |
| 22649     | 22537              | 7,87                      | 117,63                          |
| 22841     | 22627              | 4,40                      | 120,74                          |
| 22888     | 22627              | 7,97                      | 121,09                          |
| 24699     | 25475              | 8,14                      | 118,96                          |
| 25475     | 25475              | 0,00                      | 122,90                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Bupivacainhydrochlorid</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24435-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Bupivacainhydrochlorid; Bupivacaini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Bupivacainhydrochlorid  | 2     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Lidocain                          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prilocainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 86,60                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Bupivacainhydrochlorid | 17E22-B08-345817 | 24435     | 40       | 1905513    |
| Fagron    | Bupivacainhydrochlorid | 21J11-B06-219298 | 26464     | 40       | 20211202   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Bupivacainhydrochlorid | 17L05-B04-358735 | 24594                | 40       |
| Fagron    | Bupivacainhydrochlorid | 21J11-B06-219298 | 26464SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bupivacainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 56              | 4              | 174 183         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Bupivacainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 93,3333 % (> 88,3333 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 24435     | 24435                  | 0,00                         | 207,37                             |
| 26464     | 24435                  | 56,12                        | 196,93                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Butylhydroxytoluol                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21307-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; Butylhydroxytoluenum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Butylhydroxytoluol      | 5     | 3     | 80    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 123,19                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 13354602 | 21307     | 40       | 20131105           |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 13354604 | 21355     | 40       | AR-15-FG-007846-02 |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 15172103 | 21911     | 60       | 20150529           |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 15172103 | 22281     | 60       | 20150529           |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 15172103 | 22350     | 60       | 20150529           |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 190749   | 24554     | 40       | 20190405*          |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 20000734 | 25552     | 40       | 20200324*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 163163   | 23356     | 40       |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 180291   | 24019     | 40       |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 21004127 | 25999     | 40       |
| Caelo     | Butylhydroxytoluol | 21004127 | 25999SI   | 10       |

- 174 113 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 790 Spektren von 512 *Apo-Ident*-Kunden aus 83 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 80 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
|           | Butylhydroxytoluol | 16316304    | 1        |
|           | Butylhydroxytoluol | 22002085003 | 4        |
|           | Butylhydroxytoluol | 23000635001 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz           | Charge               | Spektren |
|--------------------|--------------------|----------------------|----------|
| AHD                | Butylhydroxytoluol | 18029102             | 1        |
| Allianz Healthcare | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Apo Ident/ Noweda  | Butylhydroxytoluol | 18029104             | 1        |
| Bombastus          | Butylhydroxytoluol | 13354604             | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 11(18029107)         | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 11131006             | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12(20000734001)      | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12158201             | 3        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12158204             | 5        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12207005             | 3        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1220705              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 122080206            | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12280201             | 2        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12280203             | 5        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12280206             | 4        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 123823               | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12382302             | 5        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12382304             | 7        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12382307             | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12382309             | 8        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 12382312             | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 13354602             | 4        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 13354604             | 8        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 13354609             | 2        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 13354611             | 4        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1400501              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1426801              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 143004502            | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 14300501             | 11       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 14300502             | 8        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 14300503             | 2        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 14300505             | 6        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 14300506             | 2        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15094501             | 12       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15172101             | 11       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15172103             | 21       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15172105             | 12       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15426801             | 13       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1542680118029105     | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 15426807             | 17       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1631301              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1631601              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 16316301             | 23       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 16316304             | 19       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 16316304-20180619Ma5 | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 16316305             | 15       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 163163055402         | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 16316307             | 29       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18029102             | 22       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18029104             | 8        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18029105             | 44       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18029107             | 24       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18029108             | 13       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 1802915              | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18048701             | 20       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 18229102             | 1        |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 190749001            | 39       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 19074901             | 19       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 27       |
| Caelo              | Butylhydroxytoluol | 20000734001          | 26       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge               | Spektren |
|---------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2000734001           | 2        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 20161112-1           | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 37       |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 21000037004          | 3        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2100037001           | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 21004127001          | 18       |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 21004127002          | 7        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2100427001           | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2113U02851           | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2170717              | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 22002082001          | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 22002085001          | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 22002085003          | 3        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 220804 (21004127001) | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 231115BHT            | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 2749                 | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 5426807              | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 6316301              | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 7031403              | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | 716M-02851           | 1        |
| Caelo                     | Butylhydroxytoluol | BT28112013           | 1        |
| Caesar & Loretz /Gehe     | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 18029105             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 190749001            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 18029108             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 18029107             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21000037004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Butylhydroxytoluol | 21000037004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 190749001            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21004127001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21004127001          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 18029107             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 20000734001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Butylhydroxytoluol | 21004127002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 18029102             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 18029105             | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 18029107             | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 18029108             | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 190749001            | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 19074901             | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 19074902             | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 20000734001          | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 21000037004          | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 21004127001          | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 21004127002          | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 22002085001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Butylhydroxytoluol | 22002085003          | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Butylhydroxytoluol | 18029105             | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Butylhydroxytoluol | 21000037001          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz         | Butylhydroxytoluol | 15426801    | 1        |
| Caesar & Loretz         | Butylhydroxytoluol | 16316307    | 1        |
| Caesar Loretz           | Butylhydroxytoluol | 190749001   | 1        |
| Cealo / Otto Geilenk... | Butylhydroxytoluol | 18029108    | 1        |
| Celo                    | Butylhydroxytoluol | 15426801    | 1        |
| Euro OTC                | Butylhydroxytoluol | 15172105    | 1        |
| Euro OTC                | Butylhydroxytoluol | 15426807    | 1        |
| Euro OTC                | Butylhydroxytoluol | 18029107    | 1        |
| Fagron                  | Butylhydroxytoluol | 11308701    | 1        |
| Fagron                  | Butylhydroxytoluol | 15426801    | 1        |
| Fagron                  | Butylhydroxytoluol | 16316304    | 1        |
| Fiebig                  | Butylhydroxytoluol | 15426807    | 1        |
| Fiebig                  | Butylhydroxytoluol | 18029105    | 1        |
| Gehe                    | Butylhydroxytoluol | 15426807    | 1        |
| Gehe                    | Butylhydroxytoluol | 18029105    | 3        |
| GEHE                    | Butylhydroxytoluol | 18029105    | 1        |
| Gehe                    | Butylhydroxytoluol | 18029107    | 1        |
| Gehe                    | Butylhydroxytoluol | 19074901    | 1        |
| Gehe                    | Butylhydroxytoluol | 20000734001 | 2        |
| Krieger                 | Butylhydroxytoluol | 16316301    | 1        |
| Krieger                 | Butylhydroxytoluol | 18029108    | 1        |
| L12                     | Butylhydroxytoluol | 15426807    | 1        |
| L12                     | Butylhydroxytoluol | 16316307    | 1        |
| Nachprüfung             | Butylhydroxytoluol | 123456      | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 12158201    | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 12382304    | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 15172103    | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 15426807    | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 16316305    | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 18029105    | 2        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 21000037001 | 1        |
| Noweda                  | Butylhydroxytoluol | 21004127002 | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 12382305    | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 13354609    | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 15426801    | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 16316301    | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 20000734001 | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 21000037001 | 1        |
| Phoenix                 | Butylhydroxytoluol | 3111201     | 1        |
| Phönix/Caesar&Lorenz... | Butylhydroxytoluol | 22002085003 | 1        |
| PHÖNIX                  | Butylhydroxytoluol | 16316304    | 1        |
| Phönix                  | Butylhydroxytoluol | 16316307    | 1        |
| Phönix                  | Butylhydroxytoluol | 18029102    | 1        |
| Phönix                  | Butylhydroxytoluol | 190749001   | 1        |
| Phönix                  | Butylhydroxytoluol | 19074901    | 1        |
| PHÖNIX                  | Butylhydroxytoluol | 20000734001 | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 13354609    | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 14300505    | 1        |
| sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 15172103    | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 15172103    | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 16316305    | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 18029105    | 1        |
| Sanacorp                | Butylhydroxytoluol | 2100037004  | 1        |
| SanacorpWE:04.01.18 ... | Butylhydroxytoluol | 16316304    | 1        |

- 221 372 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 227 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Butylhydroxytoluol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 785             | 5              | 221 372         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,3671 % (> 98,9873 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21307     | 21355              | 7,81                      | 233,25                          |
| 21355     | 21355              | 0,00                      | 238,71                          |
| 21911     | 21355              | 9,19                      | 237,79                          |
| 22281     | 21355              | 6,05                      | 242,64                          |
| 22350     | 21355              | 7,10                      | 238,16                          |
| 24554     | 24554              | 0,00                      | 251,01                          |
| 25552     | 25552              | 0,00                      | 241,84                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Butylscopolaminiumbromid                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20766-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Hyoscini butylbromidum; Scopolamini butylbromidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Butylscopolaminiumbromid | 6     | 4     | 2     |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Atropinsulfat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Homatropinhydrobromid  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Ipratropiumbromid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 109,44                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 12K01-N07 | 20766     | 40       | 1406057    |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 12K01-N07        | 20897     | 40       | 20121102   |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 13K22-N03        | 21049     | 40       | 20131126   |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 15I09-B04-312245 | 21954     | 60       | 20150921   |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 18A03-B01-352889 | 24576     | 40       | 20180122   |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 21K26-B03-221816 | 26294     | 40       | 20220226   |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 23G12-B15-233752 | 26982     | 40       | 20230808   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 15I09-B04-316806 | 22344                | 60       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 16I20-B08-326942 | 22903                | 40       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 20C24-F01-369374 | 25482                | 40       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 21B12-F02-377294 | 25911                | 40       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 16I20-B08-326942 | 22937                | 40       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 21B12-F02-377294 | 25911SI              | 10       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 21K26-B03-221816 | 26294SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 23G12-B15-233752 | 26982SI <sup>†</sup> | 20       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 16I20-B08-326942 | 12       |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 18A03-B01-352889 | 2        |
| Fagron    | Butylscopolaminiumbromid | 21B12-F02-377294 | 1        |

- 222 147 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Butylscopolaminiumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 0              | 222 147         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20766     | 20766              | 0,00                      | 249,99                          |
| 20897     | 20766              | 43,04                     | 248,30                          |
| 21049     | 20766              | 9,09                      | 248,27                          |
| 21954     | 20766              | 9,01                      | 249,11                          |
| 24576     | 20766              | 19,77                     | 249,33                          |
| 26294     | 20766              | 18,61                     | 249,91                          |
| 26982     | 20766              | 14,97                     | 250,66                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Calciumascorbat                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20393-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbas; Calcii ascorbinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumascorbat         | 9     | 13    | 11    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumgluconat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumpantothenat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumcitrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumascorbat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 83,91                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Calciumascorbat | 13105624 | 21313     | 40       | 20130620   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Calciumascorbat | 163111   | 23060     | 40       | 20161207*  |
| Caelo     | Calciumascorbat | 16311101 | 23518     | 40       | 20161207   |
| Caelo     | Calciumascorbat | 20003812 | 25625     | 40       | 20201211*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1612003  | 22916     | 40       | 20170110*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1709005  | 23609     | 40       | 20170914*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1709004  | 23611     | 40       | 20170914*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1801010  | 23884     | 40       | 20180115*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2201040  | 26093     | 40       | 20220211*  |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2201040  | 26093SI   | 20       | 20220211*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 550 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumascorbat | 183226     | 24373     | 40       |
| Caelo     | Calciumascorbat | 19000538   | 25223     | 40       |
| Caelo     | Calciumascorbat | 22000185   | 26014     | 30       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1607033-01 | 22812     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1807032    | 24194     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1901003    | 24470     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1904010  | 24626     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 1910003  | 24979     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2003025  | 25149     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2007012  | 25336     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2101005  | 25538     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2105006  | 25768     | 50       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2305017  | 26881     | 40       |
| Caelo     | Calciumascorbat | 22000185 | 26014SI   | 10       |
| Euro OTC  | Calciumascorbat | 2305017  | 26881SI   | 20       |

- 173 693 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz        | Charge        | Spektren |
|-------------------------|-----------------|---------------|----------|
| Arktis                  | Calciumascorbat | 7339/4617     | 1        |
| Arktis                  | Calciumascorbat | 733P/1518     | 1        |
| Burton Feingold         | Calciumascorbat | L008415       | 1        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 13105608      | 1        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 14340907      | 1        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 15324702      | 1        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 15324708      | 2        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 16311101      | 1        |
| Caelo                   | Calciumascorbat | 16311105      | 1        |
| Euro OTC                | Calciumascorbat | 1709004-01    | 1        |
| Euro OTC                | Calciumascorbat | 1709005       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumascorbat | 1801010       | 1        |
| Farmalabor / Farmalabor | Calciumascorbat | P1104931-000A | 1        |
| Gatt-Koller             | Calciumascorbat | 1900123       | 1        |

- 222 147 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| Typ B | 0              | 550             | 0              | 173 693         |
| Typ C | 0              | 15              | 0              | 222 147         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9091 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21313     | 23060              | 10,09                     | 178,95                          |
| 22916     | 22916              | 0,00                      | 179,01                          |
| 23060     | 23060              | 0,00                      | 177,15                          |
| 23518     | 25625              | 3,99                      | 176,43                          |
| 23609     | 23609              | 0,00                      | 181,76                          |
| 23611     | 23611              | 0,00                      | 181,87                          |
| 23884     | 23884              | 0,00                      | 173,21                          |
| 25625     | 25625              | 0,00                      | 177,04                          |
| 26093     | 26093              | 0,00                      | 184,00                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Calciumcitrat-Tetrahydrat                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20013-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumcitrat-Tetrahydrat; Calcii citras tetrahydricus

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumcitrat-Tetrahydrat | 8     | 9     | 127   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 73,53                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13391203   | 21320     | 40       | 20131205   |
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13391203   | 21486     | 40       | 20131205   |
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 171768     | 23651     | 40       | 20170713*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1305018-01 | 21249     | 40       | 20130528   |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039    | 21931     | 60       | 20151013*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-01 | 22255     | 60       | 20151013   |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1701001    | 22995     | 40       | 20170124*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2206009    | 26184     | 40       | 20220624*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2206009    | 26184SI   | 20       | 20220624*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2305020    | 26748     | 40       | 20230607*  |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2305020    | 26748SI   | 20       | 20230607*  |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 181608   | 24230     | 40       |
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273 | 25287     | 40       |
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21004151 | 26124     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1606001  | 22681     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1707025  | 23606     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1803031  | 24077     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1901002  | 24514     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1912013  | 25075     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2105004  | 25769     | 50       |
| Caelo     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21004151 | 26124SI   | 20       |

- 173 853 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 327 Spektren von 144 *Apo-Ident*-Kunden aus 133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 127 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|--------------------------|---------------------------|-------------|----------|
|                          | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21004151003 | 2        |
| 8,35Caesar & Loretz GmbH | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273013 | 1        |
| ACM                      | Calciumcitrat-Tetrahydrat | KNC0740J15  | 1        |
| Alliance Health 23.1...  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1402003-01  | 1        |
| Alliance Healthcare      | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273006 | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat |             | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11061402    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11168803    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11168806    | 3        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11168813    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1119E-01209 | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349301    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349304    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349309    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349313    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349318    | 3        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349320    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 11349325    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1168806     | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1168813     | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310401    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310402    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310403    | 3        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310406    | 5        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310407    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310411    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310413    | 4        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310417    | 3        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310418    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13391203    | 4        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 133912042x  | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13391205    | 5        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1408017-01  | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 14133303    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 14133307    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 14133310    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-01  | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-02  | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15177701    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15177702    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15177703    | 7        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15375702    | 6        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15375703    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15375707    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15375712    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15375713    | 6        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1600565     | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16021502    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16056501    | 1        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16056504    | 4        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16056505    | 3        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16056510    | 2        |
| Caelo                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1606001-02  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|---------------------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1705038-01  | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1707025-01  | 2        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1716803     | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1716808     | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176803    | 6        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176805    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176806    | 6        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176808    | 7        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176812    | 3        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176816    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176818    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160802    | 3        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160803    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160805    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160811    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160813    | 2        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 19010002-01 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 19061315    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273004 | 2        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273009 | 2        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273010 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273013 | 2        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2000227306  | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2001377004  | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2016Q-01209 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21001377004 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21004151002 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2114M1209   | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3512U-01209 | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 71356168    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 92192429    | 1        |
| Caelo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 92457399    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160811    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 181608002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21001377004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21004151002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/OG | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176814    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 181608002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160802    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160804    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160811    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160812    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160813    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273004 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273009 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21001377009 | 1        |
| Caesar & Loretz         | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 16056509    | 1        |
| Cealo                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 12310401    | 1        |
| Dr. Lohmann             | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3042527     | 1        |
| EuRho/Jenne             | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1211007-01  | 1        |
| EuRho                   | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1502012-02  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1009030-01  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1058904     | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1207006-01  | 2        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1211007-01  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|---------------------------|-------------|----------|
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13031204    | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1305018-01  | 3        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1305018-02  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1402003-01  | 2        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 140801701   | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1408017-01  | 4        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1502012-01  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1502021-02  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-01  | 4        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-02  | 6        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 15177704    | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1606001-01  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1606001-02  | 2        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1701001-01  | 2        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1701001-02  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1707025-01  | 3        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1707025-02  | 2        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1707025-41  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1710007-01  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1803031-01  | 3        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1803031-02  | 7        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 190100201   | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1901002-01  | 6        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1901002-02  | 4        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 191201301   | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1912013-01  | 17       |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1912013-02  | 6        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1912013-13  | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2105004-01  | 3        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 2817U-01209 | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3006222     | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3037086     | 1        |
| Euro OTC                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3842527     | 1        |
| Fagron                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13d16-n06   | 1        |
| Fagron                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 13D16-N06   | 1        |
| Fagron                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 150903901   | 1        |
| Gatt-Koller             | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1802139     | 3        |
| Gehe Kassel             | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 14133307    | 1        |
| Gehe                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160806    | 1        |
| Gehe                    | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 21001377009 | 1        |
| Krieger                 | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176808    | 1        |
| L12                     | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1606001-03  | 1        |
| lohmann                 | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 3045397     | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1509039-01  | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176803    | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 17176808    | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160804    | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 18160813    | 1        |
| Noweda                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273004 | 1        |
| Phönix                  | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1305018-01  | 1        |
| Sanacorp WE: 12.08.1... | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 711105      | 1        |
| Sanacorp                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 1211007-01  | 1        |
| Sanacorp                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 14133310    | 1        |
| Sanacorp                | Calciumcitrat-Tetrahydrat | 20002273002 | 1        |

- 221 835 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 178 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren



Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumcitrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 390             | 0              | 173 853         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 327             | 0              | 221 835         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4615 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 98,1651 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21249     | 22995              | 6,22                      | 99,96                           |
| 21320     | 22995              | 7,60                      | 103,43                          |
| 21486     | 22995              | 7,24                      | 104,10                          |
| 21931     | 21931              | 0,00                      | 95,04                           |
| 22255     | 21931              | 4,73                      | 95,96                           |
| 22995     | 22995              | 0,00                      | 99,36                           |
| 23651     | 23651              | 0,00                      | 100,18                          |
| 26184     | 26184              | 0,00                      | 100,27                          |
| 26748     | 26748              | 0,00                      | 100,16                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Calciumgluconat</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20871-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas; Calcii gluconicum; Calciumgluconat-Monohydrat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumgluconat         | 6     | 8     | 75    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumascorbat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumglycerophosphat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumpantothenat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Eisen(II)-gluconat-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkgluconat              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 68,55                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Calciumgluconat | 12236502 | 20871     | 40       | 1401575    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Calciumgluconat | 12335829   | 21312     | 40       | 20121121           |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1304012-01 | 21283     | 40       | AR-15-FG-008127-01 |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1407041-01 | 21821     | 60       | 20140818           |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1712007    | 23873     | 40       | 20171220*          |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1911017    | 25086     | 40       | 20200123*          |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1712007    | 25106     | 40       | 20200203*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumgluconat | 154356           | 23360     | 40       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 181010           | 24017     | 40       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 190240           | 24566     | 40       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 20004137011      | 25986     | 40       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 22001257         | 26250     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1606034          | 22699     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumgluconat | 1905015          | 24791     | 40       |
| Fagron    | Calciumgluconat | 22D13-B03-229458 | 26666     | 40       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 20004137011      | 25986SI   | 10       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 22001257         | 26250SI   | 20       |
| Fagron    | Calciumgluconat | 22D13-B03-229458 | 26666SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 873 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 244 Spektren von 145 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Spektren |
|-----------|-----------------|-------------|----------|
|           | Calciumgluconat | 22001257002 | 2        |
| apomix    | Calciumgluconat | 1905015-02  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1000041-01  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 12335810    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 12335813    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1407041-01  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 140704102   | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1407041-02  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 14085405    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 14085407    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 14230706    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15126301    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15324806    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15324807    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435601    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435607    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435610    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435611    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435613    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435619    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435620    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 15435622    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1543601     | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1606034     | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1606034-01  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 16603401    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 171200-01   | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1712007_02  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1712007-02  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 18101003    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 18101004    | 3        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 18101006    | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 18101010    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 18106202    | 2        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 1900240002  | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 190240001   | 1        |
| Caelo     | Calciumgluconat | 190240002   | 10       |
| Caelo     | Calciumgluconat | 19024006    | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Calciumgluconat | 19024009         | 2        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 190240096        | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 1905015-01       | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 190772007        | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 19240002         | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 20004137002      | 5        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 20004137004      | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 20004137006      | 1        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 21003557007      | 2        |
| Caelo                   | Calciumgluconat | 4(18101004)      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumgluconat | 20004137006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 19024006         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 19024009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 20004137002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 20004137005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 20004137006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 20004137011      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumgluconat | 21003557007      | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Calciumgluconat | 18101004         | 2        |
| Eurho/Sns               | Calciumgluconat | 1209006-01       | 1        |
| EuRho                   | Calciumgluconat | 12090006-01      | 1        |
| EuRho                   | Calciumgluconat | 1209006-01       | 2        |
| EuRho                   | Calciumgluconat | 1304012-01       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1105027-01       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1105027-02       | 3        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 115027-01        | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1209006-01       | 7        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1210001287       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1304012-01       | 6        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 130401202        | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1304012-02       | 2        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 140704101        | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1407041-01       | 6        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 140704102        | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1407041-02       | 9        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1602001644       | 3        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1606034-01       | 19       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1606034-02       | 10       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1702000290       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1712007          | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1712007-01       | 11       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1712007-02       | 10       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1712007-03       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1712007-04       | 11       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1905015-01       | 15       |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 1905015-02       | 6        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 20270912-1       | 1        |
| Euro OTC                | Calciumgluconat | 513-Q1211        | 1        |
| Euro/Gehe               | Calciumgluconat | 1304012-01       | 1        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 10G22-N12        | 1        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 12D17-N01        | 1        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 14D11-B04        | 1        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 14D11-B04-294136 | 2        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 15D13-B98-307445 | 1        |
| Fagron                  | Calciumgluconat | 17E30-B02-343011 | 1        |
| Finze                   | Calciumgluconat | 917857359        | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix   | Calciumgluconat | 550/03141214     | 1        |
| Gehe/EuRo               | Calciumgluconat | 1712007-01       | 1        |
| GEHE                    | Calciumgluconat | 15435619         | 1        |
| L12                     | Calciumgluconat | 15435627         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz        | Charge     | Spektren |
|-------------|-----------------|------------|----------|
| Noweda      | Calciumgluconat | 15435627   | 1        |
| Pharmachem  | Calciumgluconat | 18101003   | 1        |
| Phönix/Euro | Calciumgluconat | 1606034-01 | 1        |
| Phönix      | Calciumgluconat | 1606034-01 | 1        |
| sanacorp    | Calciumgluconat | 1407041-01 | 1        |
| Sidonia     | Calciumgluconat | 18101004   | 1        |

- 221 918 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 231 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 370             | 0              | 173 873         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 244             | 0              | 221 918         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,3784 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 97,5410 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20871     | 20871                  | 0,00                         | 151,76                             |
| 21283     | 21283                  | 0,00                         | 141,35                             |
| 21312     | 20871                  | 10,98                        | 152,40                             |
| 21821     | 23873                  | 3,81                         | 140,32                             |
| 23873     | 23873                  | 0,00                         | 140,11                             |
| 25086     | 25086                  | 0,00                         | 153,19                             |
| 25106     | 25106                  | 0,00                         | 143,07                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Calciumglycerophosphat                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20352-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerinophosphoricum; Calcii glycerophosphas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumglycerophosphat  | 7     | 4     | 67    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumcarbonat, leicht    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Calciumgluconat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumdihydrogenphosphat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliummonohydrogenphosphat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Tricalciumphosphat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat   | 45,17                  | –                              |
| Polymyxin-B-sulfat   | 46,71                  | 17,08                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Selenhefe            | >50                    | 20,87                          |
| Amphotericin B       | >50                    | 22,61                          |
| Colistinsulfat       | >50                    | 23,24                          |
| Bacitracin           | >50                    | 34,02                          |
| Natriumhyaluronat    | >50                    | 35,56                          |
| Calciumpantothenat   | >50                    | 36,89                          |
| SyrSpend® SF pH4 neo | >50                    | 39,28                          |
| Riboflavin           | >50                    | 46,12                          |
| Nystatin             | >50                    | 47,78                          |
| SyrSpend® SF Alka    | >50                    | 57,49                          |
| Carmellose-Natrium   | >50                    | 62,35                          |
| Reisstärke           | >50                    | 66,97                          |
| Cyanocobalamin       | >50                    | 69,98                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 79,14                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 79,88                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 82,65                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 85,34                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 87,63                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 90,44                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 93,27                          |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 95,25                          |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 95,41                          |
| Maisstärke                               | >50                    | 102,09                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 116,19                         |
| Estriol                                  | >50                    | 131,15                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 136,20                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 137,02                         |
| Fructose                                 | >50                    | 155,77                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13007912         | 21311     | 40       | 20130124           |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 14341007         | 21969     | 60       | AR-16-FG-005932-01 |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 191007           | 24538     | 40       | 20190502*          |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 20000551         | 25228     | 40       | 20200708*          |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 21000588         | 25634     | 40       | 20210217*          |
| Fagron    | Calciumglycerophosphat | 13I17-N04        | 21234     | 40       | 20131016           |
| Fagron    | Calciumglycerophosphat | 15B03-B03-305050 | 21978     | 60       | 1706313            |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 12012411 | 20679     | 40       |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 12012417 | 20771     | 40       |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 162310   | 23361     | 40       |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 20004507 | 26309     | 30       |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 20004507 | 26309SI   | 20       |

- 174073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 192 Spektren von 118 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 67 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge    | Spektren |
|-----------|------------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 12012406  | 1        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 12012413  | 2        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13007902  | 1        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13007908  | 1        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13007912  | 2        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13007914  | 1        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13A18-N02 | 2        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 13A18-No2 | 1        |
| Caelo     | Calciumglycerophosphat | 14341007  | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz               | Charge             | Spektren |
|-------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14341009           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14341010           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14341013           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14341015           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14347101           | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 14B10-B02-296841   | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 15B03B03305050     | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 15B03-B03-305050   | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 162310             | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231001           | 3        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231004           | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231005           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231006           | 3        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231007           | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231008           | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 16231010           | 5        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17250703           | 5        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359101           | 14       |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359101P-180122-1 | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359106           | 7        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359107           | 9        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359107P-181218-2 | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359110           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 17359111           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 180918A            | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 190762007          | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 191007001          | 3        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 19100701           | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 19100702           | 5        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 19100703           | 16       |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 19100707           | 5        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20000551002        | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20000551003        | 4        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20004507001        | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20004507004        | 2        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20004507005        | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20004507007        | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 20004507014        | 1        |
| Caelo                   | Calciumglycerophosphat | 2004507001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumglycerophosphat | 20004507017        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumglycerophosphat | 21000588001        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Calciumglycerophosphat | 20004507001        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 191007001          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 19100703           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 19100707           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 20004507004        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 20004507007        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Calciumglycerophosphat | 20004507014        | 2        |
| Cealo/Sanacorp          | Calciumglycerophosphat | 17359101           | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 11G19-N05          | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 1216000005         | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 12I18-N06          | 3        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 1314000019         | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 1317-N04           | 2        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 13A18N02           | 2        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 13A18-N02          | 5        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 14B10B02           | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 14B10-B02          | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 14B10-B02-291642   | 1        |
| Fagron                  | Calciumglycerophosphat | 14B10-B02-296841   | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz               | Charge           | Spektren |
|--------------------|------------------------|------------------|----------|
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 15B03B03         | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 15B03-B03        | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 15B03-B03-305050 | 3        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 17J17-B07-3583   | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 19J10-F06-366452 | 3        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 2417Q-01212      | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 3115A-01212      | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 5212M-01212      | 1        |
| Fagron             | Calciumglycerophosphat | 700338-0002      | 1        |
| Gatt-Koller/Kwizda | Calciumglycerophosphat | 4007/09123812    | 1        |
| Gehe               | Calciumglycerophosphat | 16231006         | 1        |
| Gehe               | Calciumglycerophosphat | 17359108         | 1        |
| Gehe               | Calciumglycerophosphat | 19100701         | 2        |
| Gehe               | Calciumglycerophosphat | 19100703         | 1        |
| Phönix             | Calciumglycerophosphat | 20004507004      | 1        |
| Sanacorp           | Calciumglycerophosphat | 16231008         | 1        |
| Sanacorp           | Calciumglycerophosphat | 17359102         | 1        |
| Sanacorp           | Calciumglycerophosphat | 20000551002      | 1        |
| Sidonia            | Calciumglycerophosphat | 17250703         | 1        |

- 221 970 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 239 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumglycerophosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 192             | 0              | 221 970         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,8750 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21234     | 21969              | 14,75                     | 51,10                           |
| 21311     | 21969              | 9,43                      | 49,83                           |
| 21969     | 21969              | 0,00                      | 51,00                           |
| 21978     | 21978              | 0,00                      | 47,16                           |
| 24538     | 24538              | 0,00                      | 47,02                           |
| 25228     | 25228              | 0,00                      | 43,17                           |
| 25634     | 25634              | 0,00                      | 45,15                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Calciumlactat-Pentahydrat                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20745-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus; Calcii lacticum pentahydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumlactat-Pentahydrat | 7     | 3     | 46    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumchlorid-Dihydrat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumpantothenat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumsulfat-Dihydrat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Ethacridinlactat-Monohydrat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumacetat-Trihydrat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcarbonat-Decahydrat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumsulfat-Decahydrat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat         | 48,92                  | –                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | 53,17                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------------|-----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101401  | 21909     | 60       | 20150407           |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101405  | 22263     | 60       | 20150407           |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 161313    | 22445     | 60       | 20160513*          |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 20000512  | 25225     | 40       | 20200320*          |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 23002025  | 26971     | 40       | 20230918*          |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 23002025  | 26971SI   | 20       | 20230918*          |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 12E10-N03 | 20745     | 40       | 20120704           |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 12I12-N06 | 21232     | 40       | AR-15-FG-007939-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 171377           | 23642     | 40       |
| Caelo     | Calciumlactat-Pentahydrat | 180734           | 24035     | 40       |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 14H01-B05-323830 | 23566     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 77 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 46 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                  | Charge           | Spektren |
|----------------------|---------------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 11369606         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 11369610         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 11369614         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 11369618         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 12C15-N02        | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 12E10-N03        | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 13080802         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 13080804         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 13080805         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 14H01B05300502   | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101409         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101411         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101412         | 3        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 15227804         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16131302         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16131307         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16131312         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16333106         | 4        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16333111         | 4        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 16333113         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 17137707         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 17355503         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 17J18-B01-350892 | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 18073406         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 18073413         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 18073415         | 2        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 19042208         | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 20000512004      | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 20003749002      | 1        |
| Caelo                | Calciumlactat-Pentahydrat | 20003749008      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Calciumlactat-Pentahydrat | 19042203         | 2        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 12/12-N06        | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 12C15-N02        | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 12I12-N01        | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 12I12-N06        | 2        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 13L18B04         | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 13L18-B04-295541 | 3        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 14H01-B05        | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 14H01-B05-334588 | 2        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 17J18-B01-343387 | 1        |
| Fagron               | Calciumlactat-Pentahydrat | 17J18-B01-347174 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 1806000537       | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 1901001645       | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 19B26-B05        | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 20C31-B02-201355 | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 21B23-B02-210092 | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 21B23-B02-210092 | 1        |
| Fagron    | Calciumlactat-Pentahydrat | 21F09-B02-215877 | 3        |
| Phönix    | Calciumlactat-Pentahydrat | 14H01-B05        | 1        |
| phönix    | Calciumlactat-Pentahydrat | 15101411         | 1        |
| Shop      | Calciumlactat-Pentahydrat | 1111001829       | 1        |

- 222 085 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 260 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumlactat-Pentahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 77              | 0              | 222 085         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 100,0000 % (> 92,2078 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20745     | 22445                  | 7,64                         | 139,91                             |
| 21232     | 21232                  | 0,00                         | 136,99                             |
| 21909     | 22445                  | 8,28                         | 141,57                             |
| 22263     | 22445                  | 6,53                         | 139,49                             |
| 22445     | 22445                  | 0,00                         | 142,27                             |
| 25225     | 25225                  | 0,00                         | 132,38                             |
| 26971     | 26971                  | 0,00                         | 144,50                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Calciumpantothenat                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20395-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii pantothenas; Calcii pantothenicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Calciumpantothenat      | 11    | 9     | 75    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumascorbat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumcarbonat, leicht   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Calciumgluconat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumlactat-Pentahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumcarbonat            | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumpermanganat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Tricalciumphosphat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 18,31                  | 13,09                          |
| Colistinsulfat                           | 54,08                  | 15,73                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Bacitracin                               | 59,55                  | 15,34                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 32,98                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 40,73                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 51,81                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 56,28                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 57,84                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 61,70                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 67,59                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 80,35                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 81,42                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 86,98                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 95,42                          |
| Estriol                                  | >50                    | 109,74                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 128,64                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 129,20                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 133,08                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 158,98                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 163,45                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 194,25                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 209,62                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 252,61                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 266,42                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 290,83                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 304,55                         |
| Fructose                                 | >50                    | 409,21                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 424,10                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 427,95                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Calciumpantothenat | 14208012   | 21765     | 60       | 20140722   |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 173352     | 24045     | 40       | 20180202*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1305034-01 | 21243     | 40       | 20130617   |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1509024    | 21901     | 60       | 20151005*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1603042    | 22551     | 40       | 20160429*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1607023    | 22691     | 40       | 20160809*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1702018    | 23153     | 40       | 20170330*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1711003    | 23890     | 40       | 20171123*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 2008019    | 25296     | 40       | 20200921*  |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 2101037    | 25592     | 40       | 20210304*  |
| Fagron    | Calciumpantothenat | 13H28-N11  | 21233     | 40       | 20130916   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

aus 11 verschiedenen Chargen.

- 148 651 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 410 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Calciumpantothenat | 162516      | 23363     | 40       |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 15344217    | 23717     | 40       |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 21003241008 | 26303     | 30       |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 23000511    | 26724     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1803014     | 24081     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1809014     | 24312     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 1902032     | 24479     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 2003007     | 25241     | 40       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 2111014     | 25873     | 50       |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 21003241008 | 26303SI   | 20       |
| Caelo     | Calciumpantothenat | 23000511    | 26724SI   | 20       |
| Euro OTC  | Calciumpantothenat | 2111014     | 25873SI   | 10       |

- 173 833 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 189 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------|----------|
| AHD<br>Anzag/Anzag 26.07.18<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caesar & Loretz GmbH...<br>Caesar & Loretz GmbH...<br>Caesar & Loretz GmbH...<br>Caesar & Loretz GmbH/Phoe<br>Caesar & Loretz GmbH...<br>Caesar & Loretz GmbH...<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar/Gehe<br>EuRho/sanacorp<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC | Calciumpantothenat | 21003241015 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 2111014-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 2301036-01  | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 15344221    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1803017-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat |             | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1013Q-03022 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 11105731    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12236622    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340808    | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340809    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340819    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340832    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340846    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 12340859    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1410011-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1410011-02  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 14208004    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1509024-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 15344207    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 15344214    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1603042-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1607023-01  | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 16251608    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1711003-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 17335208    | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 17335209    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 18174608    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19057402    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19067402    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19067404    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19067405    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 190751002   | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 190751004   | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 192718003   | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 192718004   | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004234001 | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004234003 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004252009 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 21003241008 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 27111303    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 8041407     | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004252012 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 21003241008 | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19067404    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004234001 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 190751002   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 192718004   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 17335209    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 19067404    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 190751002   | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 192718003   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 192718004   | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 20004252009 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 17335209    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1803014-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 10021505    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1111025-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1209022-01  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Calciumpantothenat | 1209022-02  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz           | Charge           | Spektren |
|--------------------|--------------------|------------------|----------|
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1209022-02pzn    | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 130503401        | 2        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1305034-01       | 4        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1312027-01       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1410011-01       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1410011-02       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1509024-01       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1603042-01       | 4        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1607023-01       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1702018-01       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 17021401         | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1711003-01       | 7        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1803014-01       | 4        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1809014-01       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 18111707         | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1902023-01       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 190203201        | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1902032-01       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 190203202        | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 1902032-02       | 4        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2001037-01       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 200300701        | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2003007-01       | 6        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2008019-01       | 5        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2101037-01       | 6        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2111014-01       | 3        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 2111014-02       | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 5121405          | 1        |
| Euro OTC           | Calciumpantothenat | 99142536W0       | 1        |
| Euroo/Anzag        | Calciumpantothenat | 1509024-01       | 2        |
| Fagron             | Calciumpantothenat | 1111025-01       | 1        |
| Fagron             | Calciumpantothenat | 1111110405       | 1        |
| Fagron             | Calciumpantothenat | 12F19-N07        | 1        |
| Fagron             | Calciumpantothenat | 13H28-N11        | 1        |
| Fagron             | Calciumpantothenat | 14G02-B10-297373 | 1        |
| Gehe Pharma Handel | Calciumpantothenat | 22002458006      | 1        |
| Gehe               | Calciumpantothenat | 1004024-01       | 1        |
| gehe               | Calciumpantothenat | 2111014-01       | 2        |
| Hangzhou xinfu     | Calciumpantothenat | 2008019-01       | 2        |
| Nachprüfung        | Calciumpantothenat | 123456           | 1        |
| Noweda             | Calciumpantothenat | 14208012         | 1        |
| Noweda             | Calciumpantothenat | TL017107823      | 1        |
| Sanacorp           | Calciumpantothenat | 17335203         | 1        |

- 221 973 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 232 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumpantothenat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 410             | 0              | 173 833         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 189             | 0              | 221 973         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,8254 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21233     | 23890              | 20,20                     | 60,53                           |
| 21243     | 24045              | 15,95                     | 58,43                           |
| 21765     | 24045              | 11,57                     | 58,41                           |
| 21901     | 21901              | 0,00                      | 59,55                           |
| 22551     | 22551              | 0,00                      | 36,91                           |
| 22691     | 22691              | 0,00                      | 41,71                           |
| 23153     | 23153              | 0,00                      | 59,54                           |
| 23890     | 23890              | 0,00                      | 59,82                           |
| 24045     | 24045              | 0,00                      | 58,63                           |
| 25296     | 25296              | 0,00                      | 63,61                           |
| 25592     | 25592              | 0,00                      | 49,61                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Campher, racemischer</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 25048-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Campher, racemischer; Camphora racemica; Kampfer, racemisch

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Campher, racemischer    | 7     | 9     | 70    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Spironolacton | 75,96                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Campher, racemischer | 15316801         | 25049     | 60       | 20151029   |
| Caelo     | Campher, racemischer | 170043           | 25051     | 40       | 20170220*  |
| Caelo     | Campher, racemischer | 192762           | 25562     | 40       | 20200127*  |
| Caelo     | Campher, racemischer | 21002072014      | 25977     | 40       | 20210817   |
| Euro OTC  | Campher, racemischer | 1406029-01       | 25048     | 60       | 20140708   |
| Fagron    | Campher, racemischer | 14E19-B07-300365 | 25050     | 60       | 20140527   |
| Fagron    | Campher, racemischer | 16E23-B08-336937 | 25053     | 40       | 20160627   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo       | Campher, racemischer | 183279           | 24728                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 192454           | 24876                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 16209309         | 25052                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 172883           | 25054                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 180198           | 25055                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 21003662         | 25994                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 23001930         | 26947                | 40       |
| Fagron      | Campher, racemischer | 21K27-B05-226181 | 26462                | 40       |
| Gatt-Koller | Campher, racemischer | 21J02080         | 26704                | 40       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 21002072014      | 25977SI <sup>†</sup> | 10       |
| Caelo       | Campher, racemischer | 21003662         | 25994SI              | 10       |
| Fagron      | Campher, racemischer | 21K27-B05-226181 | 26462SI              | 20       |

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 321 Spektren von 215 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz             | Charge       | Spektren |
|---------------------|----------------------|--------------|----------|
|                     | Campher, racemischer | 16235408     | 1        |
|                     | Campher, racemischer | 21003662010  | 3        |
| AHD                 | Campher, racemischer | 192762005    | 1        |
| Alliance Healthcare | Campher, racemischer | 18196907     | 2        |
| Alliance Healthcare | Campher, racemischer | 22001161003  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 17004301     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 17050605     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 17288306     | 2        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 17288307     | 2        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18019806     | 5        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18066404     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18108904     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18196906     | 5        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18196907     | 8        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 183279001    | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 183279002    | 10       |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18327901     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18327903     | 4        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18327905     | 12       |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18327909     | 20       |
| Caelo               | Campher, racemischer | 18327910     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 19009704     | 4        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 19245003     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192454002    | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192454003    | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192454004    | 6        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192454006    | 8        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 19262009     | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192762002    | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192762004    | 2        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192762005    | 8        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192762007    | 2        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192762009    | 15       |
| Caelo               | Campher, racemischer | 192823004    | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 200003828001 | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20003828001  | 10       |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20003828002  | 3        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20003828003  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20003828006  | 3        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20004261006  | 5        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 20004261007  | 2        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21000070001  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21000070003  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21000070008  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 210020720009 | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21002072001  | 5        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21002072002  | 8        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21002072009  | 3        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21002072013  | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21002072014  | 4        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 210020722002 | 1        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21003662002  | 6        |
| Caelo               | Campher, racemischer | 21003662003  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge        | Spektren |
|---------------------------|----------------------|---------------|----------|
| Caelo                     | Campher, racemischer | 21003662006   | 5        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | 21003662010   | 1        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | 2102072002    | 1        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | 5218Q-01221   | 1        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | 63(192454004) | 1        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | Caelo         | 1        |
| Caelo                     | Campher, racemischer | Nachreichen   | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Campher, racemischer | 192762005     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 21002072002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 18327901      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 21002072002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 21002072014   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Campher, racemischer | 21002072014   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 20003828001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Campher, racemischer | 183279        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Now  | Campher, racemischer | 20003828001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 183279002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 18327905      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Campher, racemischer | 192762005     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 20004261007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 192762007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Campher, racemischer | 18327901      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 18327909      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Campher, racemischer | 21003662010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 17288306      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18019807      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18019811      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18196906      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18196907      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 183279002     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18327903      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18327905      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18327909      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 18327910      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192454001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192454004     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192454006     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192454007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192762001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192762005     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 192762009     | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20003828001   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20003828002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20003828006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20004261002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20004261005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 20004261007   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072009   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072012   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072013   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21002072014   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21003662002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21003662003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Campher, racemischer | 21003662006   | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Campher, racemischer | 192454004     | 1        |
| Caleo/Phoenix             | Campher, racemischer | 21002072009   | 1        |
| campher racemischer       | Campher, racemischer | 21003662010   | 1        |
| EuRho/Phönix              | Campher, racemischer | 21002072002   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge        | Spektren |
|--------------------|----------------------|---------------|----------|
| FIEBIG             | Campher, racemischer | 110-01        | 1        |
| Klenk              | Campher, racemischer | 444A180815    | 5        |
| Klenk              | Campher, racemischer | 444A200110-01 | 1        |
| Noveda             | Campher, racemischer | 192762009     | 1        |
| Noweda             | Campher, racemischer | 21002072014   | 1        |
| Noweda             | Campher, racemischer | 22001161005   | 1        |
| Oriental/Noweda    | Campher, racemischer | 102/1819      | 1        |
| Oriental Aromatics | Campher, racemischer | 192762009     | 1        |
| Phoenix            | Campher, racemischer | 192762002     | 1        |
| Phönix             | Campher, racemischer | 183279002     | 1        |
| Phönix             | Campher, racemischer | 21002072002   | 1        |
| Sanacorp           | Campher, racemischer | 18327903      | 1        |

- 221 841 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 260 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campher, racemischer* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 173 763         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 320             | 1              | 221 117         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8995 %) | 99,6885 % (> 98,7539 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25048     | 25562              | 17,83                     | 172,02                          |
| 25049     | 25562              | 11,13                     | 171,55                          |
| 25050     | 25562              | 33,97                     | 170,88                          |
| 25051     | 25051              | 0,00                      | 169,22                          |
| 25053     | 25562              | 16,70                     | 170,64                          |
| 25562     | 25562              | 0,00                      | 169,84                          |
| 25977     | 25562              | 39,30                     | 164,65                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cannabidiol</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22416-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cannabidiol

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cannabidiol             | 7     | 5     | 229   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Estriol  | 99,40                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant       | Substanz    | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat  |
|-----------------|-------------|---------------|-----------|----------|-------------|
| Caelo           | Cannabidiol | 21000530      | 25612     | 40       | 20210218*   |
| Caelo           | Cannabidiol | 21000530      | 25612SI   | 40       | 20210218*   |
| Caelo           | Cannabidiol | 21003190      | 25995     | 40       | 20211022*   |
| Caelo           | Cannabidiol | 21003190      | 25995SI   | 40       | 20211022*   |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22412     | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22412SI   | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22413     | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22414     | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22415     | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22416     | 60       | 1316Q-07806 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 23398     | 40       | 20170609    |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 23399     | 40       | 20170609    |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | CBD-API16-003 | 23464     | 40       | 2017B-03911 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | CBD-API16-004 | 23465     | 40       | 2017A-03911 |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | H230.320-1    | 25504     | 40       | 20200806    |
| THC-Pharma GmbH | Cannabidiol | H230.320-1    | 25504SI   | 40       | 20200806    |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 760 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 371 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 791 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant        | Substanz    | Charge        | Proben-ID            | Spektren |
|------------------|-------------|---------------|----------------------|----------|
| ADREXpharma GmbH | Cannabidiol | 19Y21746      | 26024                | 40       |
| Caelo            | Cannabidiol | 21002319      | 25998                | 40       |
| Caelo            | Cannabidiol | 22001216      | 26110                | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API1801   | 23929                | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | H150.920-1    | 25730                | 40       |
| ADREXpharma GmbH | Cannabidiol | 19Y21746      | 26024SI              | 40       |
| Caelo            | Cannabidiol | 21002319      | 25998SI              | 40       |
| Caelo            | Cannabidiol | 22001216      | 26110SI              | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22413SI <sup>†</sup> | 60       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22414SI <sup>†</sup> | 60       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22415SI <sup>†</sup> | 60       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | 15-7221-80338 | 22416SI <sup>†</sup> | 60       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 23398SI <sup>†</sup> | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 23399SI <sup>†</sup> | 31       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API16-003 | 23464SI <sup>†</sup> | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API16-004 | 23465SI <sup>†</sup> | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | CBD-API1801   | 23929SI              | 40       |
| THC-Pharma GmbH  | Cannabidiol | H150.920-1    | 25730SI              | 40       |

- 173 452 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1607 Spektren von 166 *Apo-Ident*-Kunden aus 258 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 183 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz    | Charge      | Spektren |
|--------------------------|-------------|-------------|----------|
|                          | Cannabidiol | 10C120722-0 | 1        |
|                          | Cannabidiol | 22001216008 | 2        |
|                          | Cannabidiol | ACPN920903  | 1        |
|                          | Cannabidiol | LL130122022 | 2        |
|                          | Cannabidiol | LL148032023 | 6        |
|                          | Cannabidiol | LL166062023 | 1        |
|                          | Cannabidiol | 1174122021  | 1        |
|                          | Cannabidiol | LL86022022  | 1        |
| Adex Pharma              | Cannabidiol | 100493      | 1        |
| Adrex / AH               | Cannabidiol | 100492      | 1        |
| Adrex / Alli. HC         | Cannabidiol | 100505      | 1        |
| Adrex / Anzag            | Cannabidiol | 100493      | 1        |
| Adrex / Gehe             | Cannabidiol | 100492      | 1        |
| Adrex / Gehe             | Cannabidiol | 100493      | 2        |
| Adrex / Gehe             | Cannabidiol | 100505      | 2        |
| Adrex / Gehe             | Cannabidiol | 100506      | 1        |
| Adrex / Gehe             | Cannabidiol | 19Y21748    | 1        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | 100504      | 1        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | 100505      | 1        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | 19Y21746    | 5        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | LL118092022 | 1        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | LL35072021  | 2        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | LL61102021  | 4        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | LL74122021  | 5        |
| Adrex / Jenne            | Cannabidiol | LL75122021  | 1        |
| ADREX / Sana             | Cannabidiol | 100441      | 1        |
| ADREX / Sana             | Cannabidiol | 100462      | 1        |
| Adrex / Sanacorp         | Cannabidiol | 100462      | 1        |
| Adrex / Gehe 07.03.22... | Cannabidiol | LL50092021  | 1        |
| Adrex / Gehe 17.09.21    | Cannabidiol | LL31072021  | 1        |
| Adrex / Phoenix 14.03... | Cannabidiol | LL137022023 | 1        |
| Adrex gEHE               | Cannabidiol | 100461      | 1        |
| adrex Gehe               | Cannabidiol | 100462      | 1        |
| Adrex pharm              | Cannabidiol | 100461      | 2        |
| Adrex pharm              | Cannabidiol | 100462      | 2        |
| Adrex pharm              | Cannabidiol | 100506      | 1        |
| Adrex Pharm              | Cannabidiol | 100506      | 1        |
| Adrex pharm              | Cannabidiol | 100578      | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge             | Spektren |
|-------------------------|-------------|--------------------|----------|
| adrex pharm             | Cannabidiol | 13956-29-1         | 1        |
| Adrex Pharma / Phoenix  | Cannabidiol | LL115082022        | 1        |
| Adrex Pharma / Phoenix  | Cannabidiol | LL62102021         | 1        |
| Adrex Pharma / Phoenix  | Cannabidiol | LL63102021         | 1        |
| Adrex Pharma / Sanacorp | Cannabidiol | 19Y21748           | 2        |
| Adrex Pharma GmbH       | Cannabidiol | 100462             | 1        |
| Adrex Pharma GmbH       | Cannabidiol | 1133072021         | 1        |
| Adrex Pharma GmbH       | Cannabidiol | LL33072021         | 1        |
| Adrex Pharma/ Gehe      | Cannabidiol | LL50092021         | 1        |
| Adrex Pharma/ Jenne     | Cannabidiol | LL74122021         | 3        |
| Adrex Pharma/ Noweda    | Cannabidiol | 100506             | 1        |
| Adrex Pharma/ Noweda    | Cannabidiol | 19Y21748           | 1        |
| Adrex Pharma/ Phönix    | Cannabidiol | 100506             | 1        |
| Adrex Pharma/ Phönix    | Cannabidiol | LL63102021         | 1        |
| Adrex Pharma/ Sanacorp  | Cannabidiol | 100492             | 2        |
| Adrex Pharma/4          | Cannabidiol | 100442             | 1        |
| Adrex Pharma/AEP        | Cannabidiol | 100440             | 1        |
| Adrex Pharma/Jenne      | Cannabidiol | LL62102021         | 1        |
| Adrex Pharma/Noweda     | Cannabidiol | 100442             | 1        |
| Adrex Pharma/Noweda     | Cannabidiol | 100462             | 1        |
| adrex Pharma            | Cannabidiol | 100442             | 2        |
| ADREX pharma            | Cannabidiol | 100460             | 2        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | 100461             | 1        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | 100492             | 2        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | 100505             | 3        |
| adrex pharma            | Cannabidiol | 100506             | 1        |
| Adrex pharma            | Cannabidiol | 19Y21746           | 4        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | 19Y21746           | 1        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | 19Y21748           | 2        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | LL50092021         | 1        |
| Adrex pharma            | Cannabidiol | LL61102021         | 2        |
| Adrex Pharma            | Cannabidiol | LL75122021         | 1        |
| ADREX/ Jenne            | Cannabidiol | 100504             | 1        |
| Adrex/AEP               | Cannabidiol | 100493             | 3        |
| Adrex/AHD               | Cannabidiol | LL115082022        | 1        |
| Adrex/AHD               | Cannabidiol | LL117092022        | 1        |
| Adrex/AHD               | Cannabidiol | LL120102022        | 1        |
| Adrex/AHD               | Cannabidiol | LL97042022         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol |                    | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 10(100492)         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 100440             | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 11(100492)         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 12(100492)         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 13(100505)         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 14(100492)         | 1        |
| Adrex/Anzag             | Cannabidiol | 220504(LL61102021) | 1        |
| Adrex/Gehe              | Cannabidiol | 100460             | 4        |
| Adrex/Gehe              | Cannabidiol | 100461             | 1        |
| Adrex/Gehe              | Cannabidiol | LL62102021         | 1        |
| Adrex/Gehe              | Cannabidiol | LL75122021         | 5        |
| Adrex/Gehe              | Cannabidiol | LL97042022         | 3        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | 211020(LL35072021) | 1        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | 220110(19Y21746)   | 1        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | 220307(LL61102021) | 1        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | 220428(LL61102021) | 1        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | 220715(LL97042022) | 1        |
| Adrex/Jenne             | Cannabidiol | LL35072021         | 1        |
| Adrex/Noweda 20.10.2021 | Cannabidiol | LL35072021         | 1        |
| Adrex/Noweda            | Cannabidiol | 100441             | 2        |
| Adrex/Noweda            | Cannabidiol | 100460             | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Adrex/Noweda            | Cannabidiol     | 100461        | 2               |
| Adrex/Noweda            | Cannabidiol     | 100493        | 1               |
| Adrex/Noweda            | Cannabidiol     | 100504        | 1               |
| Adrex/Phoenix           | Cannabidiol     | 100462        | 1               |
| Adrex/Phoenix           | Cannabidiol     | LL110072022   | 2               |
| Adrex/Phön 07.11.22 ... | Cannabidiol     | LL115082022   | 1               |
| Adrex/Phön 6.01.23 E... | Cannabidiol     | LL120102022   | 1               |
| Adrex/Phönix 02.09.2... | Cannabidiol     | LL110072022   | 1               |
| Adrex/Phönix 12.07.2... | Cannabidiol     | LL97042022    | 1               |
| Adrex/Phönix 17.05.2... | Cannabidiol     | LL75122021    | 1               |
| Adrex/Phönix            | Cannabidiol     | 100493        | 1               |
| Adrex/Phönix            | Cannabidiol     | 100505        | 2               |
| Adrex/Phönix            | Cannabidiol     | LL35072021    | 2               |
| Adrex/Phönix            | Cannabidiol     | LL61102021    | 2               |
| Adrex/Sanacorp          | Cannabidiol     | 100441        | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | 100442        | 2               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | 100491        | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | 100505        | 1               |
| ADREX                   | Cannabidiol     | 100505        | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | LL117092022   | 1               |
| adrex                   | Cannabidiol     | LL48092021    | 1               |
| adrex                   | Cannabidiol     | LL49092021    | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | LL49092021    | 1               |
| adrex                   | Cannabidiol     | LL62102021    | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | LL63102021    | 1               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | LL75122021    | 2               |
| Adrex                   | Cannabidiol     | LL82012022    | 1               |
| Adrexa/Jenne            | Cannabidiol     | 19Y21746      | 1               |
| Adrex-Noweda            | Cannabidiol     | 100505        | 2               |
| ADREXpharma - Sanacorp  | Cannabidiol     | 100441        | 1               |
| Adrexpharma / Sanacorp  | Cannabidiol     | 100461        | 1               |
| ADREXpharma GmbH/Phönix | Cannabidiol     | 19Y21746      | 3               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 100400        | 1               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 100442        | 1               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 100462        | 1               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 100491        | 1               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 100493        | 2               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | 19Y21746      | 1               |
| ADREXpharma GmbH        | Cannabidiol     | LL32072021    | 1               |
| adrexpharma GmbH        | Cannabidiol     | LL62102021    | 1               |
| Adrexpharma GmbH        | Cannabidiol     | LL82012022    | 1               |
| ADREXpharma, Gehe       | Cannabidiol     | 100491        | 1               |
| ADREXpharma, Gehe       | Cannabidiol     | LL48092021    | 1               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL110072022   | 1               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL115082022   | 2               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL117092022   | 1               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL48092021    | 2               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL49092021    | 2               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL62102021    | 4               |
| Adrexpharma/ Phoenix    | Cannabidiol     | LL97042022    | 3               |
| ADREXpharma/ Sanacorp   | Cannabidiol     | LL32072021    | 1               |
| Adrexpharma/AHD         | Cannabidiol     | LL97042022    | 6               |
| Adrexpharma/Gehe        | Cannabidiol     | LL97042022    | 2               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL114082022   | 3               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL115082022   | 1               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL118092022   | 1               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL14082022    | 1               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL50092021    | 1               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL62102021    | 3               |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol     | LL63102021    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge               | Spektren |
|-------------------------|-------------|----------------------|----------|
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol | LL7092022            | 1        |
| Adrexpharma/Noweda      | Cannabidiol | LL75122021           | 2        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 100442               | 7        |
| ADREXpharma             | Cannabidiol | 100442               | 5        |
| Adrexpharma             | Cannabidiol | 100460               | 1        |
| Adrexpharma             | Cannabidiol | 100461               | 1        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 100462               | 1        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 100493               | 1        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 100506               | 10       |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 19Y21746             | 12       |
| ADREXpharma             | Cannabidiol | 19Y21746             | 2        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | 19Y21748             | 13       |
| ADREXpharma             | Cannabidiol | 19Y21748             | 2        |
| ADREXpharma             | Cannabidiol | 19Y217848            | 1        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | LL31072021           | 2        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | LL32072021           | 1        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | LL48092021           | 6        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | LL49092021           | 3        |
| AdrexPharma             | Cannabidiol | LL50092021           | 6        |
| Adrexpharma             | Cannabidiol | LL62102021           | 1        |
| AEP/Adrexpharma Gmbh    | Cannabidiol | 100492               | 1        |
| alpha -Cannabis Phar... | Cannabidiol | ACPL418001           | 1        |
| Alpha Cannabis pharm... | Cannabidiol | ACPL418001           | 1        |
| alpha Cannabis/ApoCa... | Cannabidiol | ACPM810901           | 6        |
| Alpha Cannabis/Apoca... | Cannabidiol | ACPL418001           | 1        |
| alpha cannabis          | Cannabidiol | ACPL416001           | 1        |
| alpha-cannabis 09.07.20 | Cannabidiol | ACPL009001P-200709-4 | 1        |
| alpha-cannabis 10.08.20 | Cannabidiol | ACPL00900P-200810-1  | 1        |
| alpha-cannabis 31.03.20 | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL0                | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL009001           | 5        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPM810901           | 4        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACLP416001           | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK012405           | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK911004           | 3        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL416001           | 3        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL009001           | 2        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL418001P190711-1  | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK012405P190430-2  | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK012405P190405-1  | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol |                      | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL418001P-190613-2 | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK312001           | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPK91100P-181220-1  | 1        |
| alpha-cannabis Pharm... | Cannabidiol | ACPL41800P-190527-2  | 1        |
| alpha-cannabis Pharma   | Cannabidiol | ACPK312001           | 2        |
| alpha-cannabis Pharma   | Cannabidiol | ACPL416001           | 2        |
| alpha-cannabis Pharma   | Cannabidiol | ACPL418001           | 2        |
| Alpha-Cannabis Pharma   | Cannabidiol | ACPN920903           | 2        |
| Alpha-Cannabis Pharma   | Cannabidiol | ACPP310901           | 3        |
| Andrex                  | Cannabidiol | 19y21748             | 1        |
| Anzag/Adrex Pharma      | Cannabidiol | 100441               | 5        |
| Anzag/Adrex Pharma      | Cannabidiol | 100461               | 8        |
| Anzag/trigal            | Cannabidiol | F190205              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-------------|----------------------|----------|
| ApoCare GmbH              | Cannabidiol | ACPL009001           | 11       |
| Apocare Pharma 11.05.20   | Cannabidiol |                      | 1        |
| Apocare Pharma 15.06.2020 | Cannabidiol |                      | 1        |
| Apocare Pharma 16.12.19   | Cannabidiol | ACPL009001P-191216-1 | 1        |
| APOCARE Pharma GmbH       | Cannabidiol | ACPL416001           | 3        |
| APOCARE Pharma GmbH       | Cannabidiol | ACPL418001           | 1        |
| Apocare Pharma            | Cannabidiol |                      | 1        |
| Apocare Pharma            | Cannabidiol | ACPL416001           | 1        |
| Apocare                   | Cannabidiol | ACPK312001           | 1        |
| Apocare                   | Cannabidiol | ACPK911004           | 9        |
| Apocare                   | Cannabidiol | ACPL418001           | 3        |
| Apocare                   | Cannabidiol | ACPL009001           | 1        |
| Ardex / Noweda            | Cannabidiol | LL75122021           | 3        |
| Ardex / Noweda            | Cannabidiol | LL97042022           | 8        |
| Ardex/Noweda              | Cannabidiol | 19Y21746             | 1        |
| Ardrex PH./Phönix         | Cannabidiol | 100462               | 2        |
| Arevipharma GmbH/ Phoenix | Cannabidiol |                      | 3        |
| Arevipharma GmbH/ Phoenix | Cannabidiol | 100505               | 5        |
| Arevipharma GmbH/ Phoenix | Cannabidiol | 19Y21746             | 1        |
| BAFA GmbH                 | Cannabidiol |                      | 1        |
| Bombastus                 | Cannabidiol |                      | 1        |
| BSPG Lab. Ltd UK/Can...   | Cannabidiol | CKB20ICB4TB          | 1        |
| BSPG/Pharma line          | Cannabidiol | F181001              | 10       |
| BSPG/Trigal Pharm GmbH    | Cannabidiol | FB181001             | 10       |
| BSPG                      | Cannabidiol | F200205              | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol |                      | 14       |
| Caelo                     | Cannabidiol | 110216-02            | 3        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 16992311             | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 21001526003          | 2        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 21002318002          | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 21002319002          | 13       |
| Caelo                     | Cannabidiol | 2100239002           | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 21003190004          | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | 22001216003          | 3        |
| Caelo                     | Cannabidiol | ACPK911004P181203-1  | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | CBD-API17-003        | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | CBD-API17-006        | 2        |
| Caelo                     | Cannabidiol | CBD-API1801          | 2        |
| Caelo                     | Cannabidiol | CBD-API1803          | 1        |
| Caelo                     | Cannabidiol | F190205              | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cannabidiol | LL97042022           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cannabidiol | 21000530001          | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cannabidiol | 21000530003          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cannabidiol | 21001526004          | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cannabidiol | 21003190001          | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cannabidiol | 22001216007          | 1        |
| Cannamedical / Phönix     | Cannabidiol | CKB20ICB4TB          | 2        |
| Cannamedical GmbH         | Cannabidiol | CKB20ICB35           | 1        |
| Cannamedical Pharma GmbH  | Cannabidiol | ckb20icb35           | 1        |
| Cannamedical Pharma GmbH  | Cannabidiol | CKB20ICB35           | 1        |
| Cannamedical Pharma GmbH  | Cannabidiol | CKB20ICB4TB          | 1        |
| Cannamedical Pharma GmbH  | Cannabidiol | CKB20ICCB4TB         | 1        |
| Cannamedical Pharma GmbH  | Cannabidiol | ckb9icbanc           | 1        |
| Cannamedical Pharma       | Cannabidiol | CKB9ICBANC           | 5        |
| Cannamedical              | Cannabidiol | CKB20ICB4TB          | 1        |
| Cannamedical              | Cannabidiol | CKB9ICBANB           | 2        |
| CannaMedical              | Cannabidiol | CMB21ICB08417        | 1        |
| CannAMEDICAL              | Cannabidiol | CMB21ICB091432       | 1        |
| Cantourage/AHD            | Cannabidiol | 22021A               | 5        |
| Cantourage/Gehe           | Cannabidiol | 22020A               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz    | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------|------------------|----------|
| Cantourage/Phönix         | Cannabidiol | 2021A            | 1        |
| Cantourage/Phönix         | Cannabidiol | 22012B           | 5        |
| Cantourage/Phönix         | Cannabidiol | 22020A           | 1        |
| Cantourage                | Cannabidiol | 22012B           | 1        |
| CB21 Pharma,s.r.o.        | Cannabidiol | LL25032021       | 1        |
| Direkt Apocare Pharma     | Cannabidiol |                  | 1        |
| Euro OTC                  | Cannabidiol |                  | 3        |
| Fagron                    | Cannabidiol | 20C12-F51-381419 | 2        |
| farmako GmbH              | Cannabidiol | LL01022020       | 1        |
| Farmako GmbH              | Cannabidiol | LL01022020       | 1        |
| farmako GmbH              | Cannabidiol | LL02022020       | 2        |
| Farmbios S.p.A.           | Cannabidiol | 100461           | 1        |
| Gehe, Adrex               | Cannabidiol | LL32072021       | 1        |
| Gehe/ ADREX pharma        | Cannabidiol | 100441           | 2        |
| Gehe/Adrex 21.1.22 E...   | Cannabidiol | LL63102021       | 1        |
| Gehe/Adrex Pharma         | Cannabidiol | 19Y21746         | 2        |
| Gehe/Adrex                | Cannabidiol | 100440           | 1        |
| Gehe/Arevipharma GmbH     | Cannabidiol | 100505           | 1        |
| Gehe                      | Cannabidiol | LL148032023      | 1        |
| Gehe                      | Cannabidiol | LL159052023      | 1        |
| Gehe                      | Cannabidiol | LL48092021       | 1        |
| Gehe                      | Cannabidiol | LL49092021       | 1        |
| Hanf Zeit                 | Cannabidiol | AL18120401       | 2        |
| Ichtyolgesellschaft ...   | Cannabidiol | CA20190508       | 1        |
| Ilios Sante 01.04.21      | Cannabidiol | LL020222020      | 2        |
| Ilios Sante 2.2.21        | Cannabidiol | LL02022020       | 2        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | 100505           | 4        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | 19Y21746         | 2        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | 19Y21748         | 4        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | LL120102022      | 1        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | LL32072021       | 1        |
| Jenne / Adrex             | Cannabidiol | LL50092021       | 1        |
| Jenne / Trigal Pharma     | Cannabidiol | F190205          | 1        |
| Jenne / Trigal Pharma     | Cannabidiol | F190703E         | 1        |
| Jenne / Trigal Pharma     | Cannabidiol | F190704          | 1        |
| Jenne                     | Cannabidiol | ACPN920901       | 1        |
| Krieger am 5.3.und7...    | Cannabidiol | 19Y21746         | 3        |
| Laborchemie APOLDA GmbH   | Cannabidiol | APCK312001       | 1        |
| Noweda/Arex               | Cannabidiol | LL82012022       | 2        |
| Noweda/THC Pharm          | Cannabidiol |                  | 6        |
| Noweda                    | Cannabidiol | 100440           | 1        |
| Noweda                    | Cannabidiol | 100505           | 2        |
| Noweda                    | Cannabidiol | 16013039         | 1        |
| Noweda                    | Cannabidiol | LL62102021       | 1        |
| Pharmachem GmbH & Co. KG  | Cannabidiol |                  | 4        |
| Pharmachem GmbH & Co. KG  | Cannabidiol | CBDAPI1801       | 2        |
| Phoenix / Adrexpharma     | Cannabidiol | LL63102021       | 1        |
| Phönix/THC                | Cannabidiol | 1C240220-2       | 1        |
| Phönix                    | Cannabidiol |                  | 1        |
| Sanacorp /Adrex Pharma    | Cannabidiol | 100441           | 2        |
| Sanacorp/Adrex            | Cannabidiol | 100461           | 1        |
| Sanacorp                  | Cannabidiol |                  | 6        |
| Sanacorp                  | Cannabidiol | CBDAPI1804       | 3        |
| Sanum                     | Cannabidiol | 22020A           | 3        |
| SANUM-Kehlbeck GmbH&Co.KG | Cannabidiol | 22397A           | 1        |
| SANUM-Kehlbeck/AHD        | Cannabidiol | 22263A           | 3        |
| SANUM-Kehlbeck/AHD        | Cannabidiol | 22398B           | 4        |
| SANUM-Kehlbeck/Phönix     | Cannabidiol | 22262B           | 1        |
| Sanum-Kehlbeck            | Cannabidiol | 22020A           | 1        |
| SolMic BioTechGmbH        | Cannabidiol | 100492           | 3        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge        | Spektren |
|---------------------------|-------------|---------------|----------|
| Spectrum Therapeutics     | Cannabidiol | CBD2105A02    | 2        |
| Spectrum Therapeutics...  | Cannabidiol | CBD2105A02    | 1        |
| Spectrum Therapeutics...  | Cannabidiol | VC2002-007    | 1        |
| Spectrum                  | Cannabidiol |               | 1        |
| Sterling Pharma/ Phoenix  | Cannabidiol | LL32072021    | 7        |
| Sterling Pharma           | Cannabidiol | LL35072021    | 1        |
| THC Pharm / THC Pharm     | Cannabidiol |               | 1        |
| THC Pharm GmbH / THC...   | Cannabidiol | CBD-API17-005 | 1        |
| THC Pharm GmbH The ...    | Cannabidiol |               | 4        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C080421-3   | 4        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C090421-2   | 1        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C150121-1   | 3        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C150321-1   | 2        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C150321-2   | 2        |
| THC Pharm GmbH/Noweda     | Cannabidiol | 10C150321-3   | 3        |
| THC Pharm GmbH/Phönix     | Cannabidiol |               | 2        |
| THC Pharm GmbH/Phönix     | Cannabidiol | 10C080421-1   | 1        |
| THC Pharm GmbH/Phönix     | Cannabidiol | 10C150321-1   | 1        |
| THC Pharm GmbH/Phönix     | Cannabidiol | 10C160321-2   | 1        |
| the pharm gmbh            | Cannabidiol |               | 3        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol |               | 69       |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 100493        | 1        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 10C041219-0   | 1        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 10C121119-2   | 1        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 10C180520     | 1        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 10C180520-0   | 3        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | 1C031219-0    | 5        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API17-005 | 3        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API17-006 | 2        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API1707   | 2        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API1801   | 3        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API1802   | 1        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API1804   | 2        |
| THC Pharm GmbH            | Cannabidiol | CBD-API1805   | 5        |
| THC Pharm/ direkt         | Cannabidiol |               | 8        |
| THC Pharm/ Noweda         | Cannabidiol |               | 2        |
| THC Pharm/ Sanacorp       | Cannabidiol |               | 16       |
| THC Pharm/ THC Pharm GmbH | Cannabidiol |               | 1        |
| THC Pharm/ THC Pharm      | Cannabidiol |               | 2        |
| THC PHARM/GEHE            | Cannabidiol |               | 2        |
| THC Pharm/Phönix          | Cannabidiol |               | 2        |
| THC Pharm/THC Pharma      | Cannabidiol |               | 1        |
| The Pharm                 | Cannabidiol |               | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol |               | 110      |
| THC PHARM                 | Cannabidiol |               | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | 10C140819-1   | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | 10C170619-1   | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CA20190507_01 | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CA20190508_01 | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CA20190508_02 | 1        |
| THC PHARM                 | Cannabidiol | CBD2006A01    | 1        |
| THC PHARM                 | Cannabidiol | CBD2007A03    | 1        |
| THC PHARM                 | Cannabidiol | CBD2107A02    | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API16-004 | 6        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API17-004 | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API17-006 | 2        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API1707   | 1        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API1708   | 2        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API1802   | 2        |
| THC Pharm                 | Cannabidiol | CBD-API1804   | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge        | Spektren |
|-------------------------|-------------|---------------|----------|
| THC Pharm               | Cannabidiol | CBDAPI1901    | 1        |
| THC Pharm               | Cannabidiol | CBDAPL1802    | 1        |
| THC Pharm               | Cannabidiol | H150218-1     | 1        |
| THC Pharma (direkt)     | Cannabidiol |               | 2        |
| THC Pharma (direkt)     | Cannabidiol | CBD-API17-006 | 1        |
| THC Pharma (direkt)     | Cannabidiol | CBDAPI1707    | 1        |
| THC Pharma (direkt)     | Cannabidiol | CBDAPI1708    | 1        |
| THC Pharma (direkt)     | Cannabidiol | CBDAPI1801    | 1        |
| THC Pharma / Cansati... | Cannabidiol |               | 5        |
| THC PHARMA GMBH         | Cannabidiol | 1C010420-2    | 1        |
| THC Pharma/ Phönix      | Cannabidiol |               | 23       |
| THC Pharma/ Phönix      | Cannabidiol | 10C060421-0   | 3        |
| THC Pharma/ THC Pharma  | Cannabidiol |               | 1        |
| Thc Pharma/Gehe         | Cannabidiol |               | 6        |
| THC Pharma/Gehe         | Cannabidiol |               | 1        |
| THC Pharma/Noweda       | Cannabidiol |               | 11       |
| THC Pharma/Noweda       | Cannabidiol | 10C250220-1   | 1        |
| THC Pharma/Phönix       | Cannabidiol |               | 36       |
| THC Pharma/Phönix       | Cannabidiol | 10C010420-2   | 4        |
| THC Pharma/Phönix       | Cannabidiol | 10C180520-0   | 1        |
| THC Pharma/Phönix       | Cannabidiol | 10C300320-3   | 4        |
| THC Pharma/THC Pharma   | Cannabidiol |               | 2        |
| THC pharma              | Cannabidiol |               | 3        |
| THC Pharma              | Cannabidiol |               | 224      |
| THC Pharma              | Cannabidiol | 10C180520-0   | 2        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | 1C210619-1    | 6        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBD2108A02    | 1        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAP/1801    | 1        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBD-API16-004 | 3        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBD-API17-002 | 5        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBD-API17-004 | 9        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBD-API17-005 | 6        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1706    | 4        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1707    | 2        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1802    | 4        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1803    | 1        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1804    | 6        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI1901    | 3        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI2003    | 1        |
| THC Pharma              | Cannabidiol | CBDAPI2008    | 1        |
| THC PHRMA               | Cannabidiol |               | 18       |
| THC PHRMA               | Cannabidiol | 1C090519-1    | 1        |
| THC Spectrum            | Cannabidiol |               | 4        |
| THC/ Direkt             | Cannabidiol | CBDAPI1706    | 1        |
| THC/ THC                | Cannabidiol |               | 2        |
| THC/Gehe                | Cannabidiol | CBD-API17-005 | 1        |
| THC/THC                 | Cannabidiol |               | 2        |
| THC                     | Cannabidiol |               | 47       |
| THC                     | Cannabidiol | 10C150321-1   | 1        |
| THC                     | Cannabidiol | 14295559      | 1        |
| THC                     | Cannabidiol | CBD-API17-002 | 2        |
| THC                     | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 1        |
| THC                     | Cannabidiol | CBD-API17-004 | 4        |
| THC                     | Cannabidiol | CBD-API17-006 | 2        |
| THC-Pharm/Phoenix       | Cannabidiol |               | 1        |
| THC-Pharm               | Cannabidiol |               | 13       |
| THC-Pharm               | Cannabidiol | cbd-adi17-002 | 1        |
| THC-Pharm               | Cannabidiol | CBDAP/17-003  | 3        |
| THC-Pharm               | Cannabidiol | CBD-API17-004 | 1        |
| THC-Pharm               | Cannabidiol | CBD-API17-005 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz    | Charge        | Spektren |
|--------------------|-------------|---------------|----------|
| THC-Pharma GmbH    | Cannabidiol |               | 10       |
| THC-Pharma         | Cannabidiol |               | 21       |
| THC-PHARMA         | Cannabidiol | 1C140819-0    | 5        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBDAP/1708    | 1        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBD-API17-003 | 1        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBD-API1708   | 1        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBD-API1802   | 1        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBD-API1804   | 1        |
| THC-Pharma         | Cannabidiol | CBD-API1904   | 1        |
| TRIGAL Pharma GmbH | Cannabidiol | F200205       | 1        |
| Trigal Pharma      | Cannabidiol | F200205       | 1        |
| Trigal/Gehe        | Cannabidiol | F190205K      | 11       |
| Trigal/Gehe        | Cannabidiol | F200205       | 10       |
| Trigal/Gehe        | Cannabidiol | F200208       | 6        |
| Trigal/Gehe        | Cannabidiol | F200701       | 31       |
| Trigal/Phoenix     | Cannabidiol | F190205       | 11       |
| Trigal/Phoenix     | Cannabidiol | F190704       | 8        |

- 220 555 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 051 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cannabidiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 760             | 0              | 148 371         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 791             | 0              | 173 452         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1605            | 2              | 220 555         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2105 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2415 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8755 % (> 99,6889 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22412     | 22412              | 0,00                      | 100,41                          |
| 22413     | 22413              | 0,00                      | 100,69                          |
| 22414     | 22414              | 0,00                      | 100,79                          |
| 22415     | 22415              | 0,00                      | 100,77                          |
| 22416     | 22416              | 0,00                      | 100,22                          |
| 23398     | 22413              | 6,37                      | 100,66                          |
| 23399     | 23465              | 7,45                      | 101,13                          |
| 23464     | 23464              | 0,00                      | 102,25                          |
| 23465     | 23465              | 0,00                      | 99,40                           |
| 25504     | 22415              | 8,06                      | 101,21                          |
| 25612     | 25612              | 0,00                      | 103,09                          |
| 25995     | 25995              | 0,00                      | 102,94                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Capsaicin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20854-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Capsaicin; Capsacinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Capsaicin               | 6     | 4     | 13    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat        | 54,62                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Alfatradiol               | >50                    | 54,59                          |
| Natriumcitrat             | >50                    | 114,95                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 234,24                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 254,64                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 265,82                         |
| Tetracain                 | >50                    | 294,95                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 368,56                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 377,33                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 410,42                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 461,41                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 489,90                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 736,94                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 857,85                         |
| Amifampridin              | >50                    | 893,49                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 968,67                         |
| Saccharose                | >50                    | 1227,55                        |
| Triclosan                 | >50                    | 1407,19                        |
| Valin                     | >50                    | 1550,54                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Capsaicin | 118066-04 | 21638     | 60       | 20140227   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Capsaicin | 1703023   | 23145     | 40       | 20170407*          |
| Euro OTC  | Capsaicin | 1811009   | 24331     | 40       | 20181207*          |
| Euro OTC  | Capsaicin | 2003046   | 25258     | 40       | 20200701*          |
| Fagron    | Capsaicin | 13D12-N01 | 20854     | 40       | 1411392            |
| Fagron    | Capsaicin | 13J07-N07 | 21340     | 40       | AR-15-FG-007151-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Capsaicin | 1603005-01 | 22930     | 40       |
| Euro OTC  | Capsaicin | 1806013-01 | 24186     | 40       |
| Euro OTC  | Capsaicin | 1812015    | 24457     | 40       |
| Euro OTC  | Capsaicin | 1903032    | 24638     | 40       |
| Euro OTC  | Capsaicin | 1603005-01 | 22931     | 40       |

- 174 043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz  | Charge         | Spektren |
|---------------------------|-----------|----------------|----------|
|                           | Capsaicin | 2003046-03     | 2        |
| Caelo                     | Capsaicin | 1603005-01     | 1        |
| Caelo                     | Capsaicin | 180601301      | 1        |
| EuRho/Alliance Healthcare | Capsaicin | 2003046-02     | 1        |
| EuRho                     | Capsaicin | 1703023-02     | 1        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1401043-02     | 2        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1603005-01     | 14       |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1703023-02     | 1        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1703023-025346 | 1        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1806013-01     | 2        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1812015-01     | 2        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 1903032-02     | 5        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | 2003046-02     | 4        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | I1812015-01    | 1        |
| Euro OTC                  | Capsaicin | II1812015-01   | 1        |
| Extraktion                | Capsaicin | 2003046-02     | 1        |
| Fagron                    | Capsaicin | CP-12003       | 1        |
| Noweda                    | Capsaicin | 2003046-02     | 1        |

- 222 120 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 295 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Capsaicin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 40              | 2              | 222 120         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,2381 % (> 88,0952 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20854     | 20854              | 0,00                      | 108,00                          |
| 21340     | 21340              | 0,00                      | 120,40                          |
| 21638     | 21340              | 14,03                     | 135,86                          |
| 23145     | 23145              | 0,00                      | 108,25                          |
| 24331     | 24331              | 0,00                      | 132,35                          |
| 25258     | 25258              | 0,00                      | 104,31                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Captopril</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20890-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Captopril               | 6     | 5     | 169   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 96,60                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Captopril | 12339610         | 21064     | 40       | 1403227            |
| Caelo     | Captopril | 15189502         | 21874     | 60       | AR-15-FG-014855-01 |
| Caelo     | Captopril | 190118           | 24546     | 40       | 20190312*          |
| Fagron    | Captopril | 12G25-N08        | 20890     | 40       | 20120814           |
| Fagron    | Captopril | 14B26-B01-312221 | 21921     | 60       | 20140317           |
| Fagron    | Captopril | 19I24-F01-369346 | 25370     | 40       | 20191031           |
| Fagron    | Captopril | 19I24-F01-369346 | 25370SI   | 40       | 20191031           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 470 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Captopril | 170772           | 23366                | 40       |
| Caelo     | Captopril | 172102           | 23676                | 40       |
| Caelo     | Captopril | 21001156009      | 25932                | 40       |
| Fagron    | Captopril | 17G21-B02-337989 | 23588                | 30       |
| Fagron    | Captopril | 22C03-B01-220899 | 26380                | 40       |
| Caelo     | Captopril | 15189502         | 21874SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Captopril | 170772           | 23366SI              | 40       |
| Caelo     | Captopril | 190118           | 24546SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Captopril | 21001156009      | 25932SI              | 40       |
| Fagron    | Captopril | 14B26-B01-312221 | 21921SI <sup>†</sup> | 60       |
| Fagron    | Captopril | 22C03-B01-220899 | 26380SI              | 40       |

- 173 773 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 589 Spektren von 219 *Apo-Ident*-Kunden aus 177 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 168 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
|           | Captopril |                    | 1        |
|           | Captopril | 22C03-B01          | 1        |
|           | Captopril | 22C03-B01-220899   | 1        |
|           | Captopril | 22C03-B01-230379   | 1        |
|           | Captopril | EC220112           | 1        |
| Bombastus | Captopril | 17210202           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 12339602           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 12339604           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 12339605           | 4        |
| Caelo     | Captopril | 12339610           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 12339616           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 12339617           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 12339619           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 12F29-N04          | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14196901           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14196903           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 14196904           | 8        |
| Caelo     | Captopril | 14196905           | 3        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B01-291555   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B01-291557   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B01-310127   | 2        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B40          | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B40-318894   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B40-320183   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B40-323267   | 2        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B40-325275   | 2        |
| Caelo     | Captopril | 14B26-B01-310127   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189501           | 6        |
| Caelo     | Captopril | 15189502           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189503           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189504           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189509           | 3        |
| Caelo     | Captopril | 15189510           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 15189511           | 5        |
| Caelo     | Captopril | 15189512           | 11       |
| Caelo     | Captopril | 15189514           | 6        |
| Caelo     | Captopril | 15189514I-041016   | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189514I-041016-2 | 1        |
| Caelo     | Captopril | 15189515           | 3        |
| Caelo     | Captopril | 15189517           | 5        |
| Caelo     | Captopril | 15189519           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 15189521           | 5        |
| Caelo     | Captopril | 15189524           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 15189525           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 15189526           | 2        |
| Caelo     | Captopril | 1519521            | 1        |
| Caelo     | Captopril | 16B26-B01310127    | 1        |
| Caelo     | Captopril | 17077201           | 5        |
| Caelo     | Captopril | 17077202           | 4        |
| Caelo     | Captopril | 17077203           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 17077205           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 17077206           | 1        |
| Caelo     | Captopril | 17077208           | 8        |
| Caelo     | Captopril | 17077209           | 18       |
| Caelo     | Captopril | 1718A-03358        | 1        |
| Caelo     | Captopril | 17210201           | 6        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                     | Captopril | 17210202         | 16       |
| Caelo                     | Captopril | 17210203         | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 17210204         | 5        |
| Caelo                     | Captopril | 17210205         | 10       |
| Caelo                     | Captopril | 17G27-B02        | 3        |
| Caelo                     | Captopril | 17G27-B02-340798 | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 17G27-B02-342412 | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 17G27-B02-354613 | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 1805005          | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 18058001         | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 18058002         | 8        |
| Caelo                     | Captopril | 18058003         | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 18058004         | 6        |
| Caelo                     | Captopril | 18058005         | 10       |
| Caelo                     | Captopril | 18058006         | 3        |
| Caelo                     | Captopril | 18058007         | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 18058009         | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 18058010         | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 19000652002      | 5        |
| Caelo                     | Captopril | 190006520020     | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 19000652004      | 9        |
| Caelo                     | Captopril | 19000652005      | 23       |
| Caelo                     | Captopril | 190115001        | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 190118001        | 8        |
| Caelo                     | Captopril | 19011801         | 7        |
| Caelo                     | Captopril | 19011802         | 4        |
| Caelo                     | Captopril | 19011803         | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 19011805         | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 19011806         | 4        |
| Caelo                     | Captopril | 19011807         | 10       |
| Caelo                     | Captopril | 21000272002      | 3        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156001      | 3        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156002      | 9        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156005      | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156007      | 4        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156009      | 4        |
| Caelo                     | Captopril | 21001156010      | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 21003880005      | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 21003880006      | 8        |
| Caelo                     | Captopril | 21003880007      | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 21003880011      | 2        |
| Caelo                     | Captopril | 5102-14-042      | 1        |
| Caelo                     | Captopril | 901180021        | 1        |
| Caeol/ Noweda             | Captopril | 15189519         | 1        |
| Caeol/ Noweda             | Captopril | 17077202         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 19011802         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 19000652005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Captopril | 19011805         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Captopril | 21001156003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 19000652002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 21000272002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 190118002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Captopril | 21003880007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/L10  | Captopril | 21003880002      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 21001156002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 19000652002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Captopril | 21001156006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Captopril | 18058002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Captopril | 18058006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Captopril | 19000652005      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 19011801          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 19011802          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 19011805          | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 19011807          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21000272002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21001156002       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21001156005       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21001156009       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21001156010       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21003880001       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21003880005       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21003880006       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Captopril       | 21003880007       | 1               |
| Caesar&Loretz            | Captopril       | 17210201          | 1               |
| Cealo/Sanacorp           | Captopril       | 12339617          | 1               |
| Changzhou Pharmaceutical | Captopril       | 14B26-B40-321319  | 1               |
| Euro OTC                 | Captopril       | 14B26-B40-320183  | 1               |
| Euro OTC                 | Captopril       | 15189507          | 3               |
| Euro OTC                 | Captopril       | 17210204          | 1               |
| Euro OTC                 | Captopril       | 18058003          | 1               |
| Euroct/Gehe              | Captopril       | 14B26-B40-320183  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       |                   | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 12G25-N08         | 4               |
| Fagron                   | Captopril       | 12K16-N04         | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 12K-16N04         | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 1369240           | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14196902          | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26B01          | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01         | 6               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01_2911557 | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01_302338  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-291555  | 3               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-291556  | 3               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-291557  | 5               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-302337  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-302338  | 4               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-310127  | 6               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-312221  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-314460  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B01-316257  | 2               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B40-318894  | 5               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B40-320183  | 6               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B40-321319  | 5               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26B40323267    | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B40-323267  | 3               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-B40-325275  | 3               |
| Fagron                   | Captopril       | 14B26-W0129-1557  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 17g27-b02-337989  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-337989  | 5               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-340789  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-340798  | 2               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-346203  | 2               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-350227  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-350997  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-352730  | 2               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G27-B02-356147  | 6               |
| Fagron                   | Captopril       | 17G-B02-352730    | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 19/24-F01         | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 19/24-F01-365391  | 1               |
| Fagron                   | Captopril       | 19/24-F01-367084  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron      | Captopril | 19/24-F01-369346  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19/24-F01-367389  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19124-F01-3692400 | 1        |
| Fagron      | Captopril | 1924-f01-365391   | 1        |
| Fagron      | Captopril | 1924-F01-367389   | 1        |
| Fagron      | Captopril | 1924F01365391     | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-365390  | 2        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-365391  | 5        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-367084  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-367389  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-369240  | 3        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-369345  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-369346  | 3        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01-365391  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 19I24-F01365391   | 1        |
| Fagron      | Captopril | 21/15-B05-2136403 | 1        |
| Fagron      | Captopril | 21/15-B05-213643  | 5        |
| Fagron      | Captopril | 2115_b05_213643   | 1        |
| Fagron      | Captopril | 21I15-B05-213643  | 4        |
| Fagron      | Captopril | 22003-B01-220899  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 22C03-B01         | 2        |
| Fagron      | Captopril | 22C03-B01-220899  | 1        |
| Fagron      | Captopril | 700766            | 1        |
| Fagron      | Captopril | 80616-6           | 1        |
| Fagron      | Captopril | EC140101          | 1        |
| Fagron      | Captopril | EC170110          | 4        |
| Fagron      | Captopril | EC18019           | 1        |
| Fagron      | Captopril | EC181019          | 1        |
| Fagron      | Captopril | F01-3653901       | 1        |
| Fagron      | Captopril | F01-3673809       | 2        |
| Fagron      | Captopril | F01-3692400       | 1        |
| Fagron      | Captopril | F01-3693406       | 1        |
| Fagron      | Captopril | 14B26-B01-310127  | 2        |
| GEHE        | Captopril | 17077209          | 1        |
| GEHE        | Captopril | 17210203          | 1        |
| Gehe        | Captopril | 18058002          | 1        |
| GEHE        | Captopril | 18058003          | 1        |
| Gehe        | Captopril | 18058004          | 2        |
| Gehe        | Captopril | 18058010          | 1        |
| Gehe        | Captopril | 19011805          | 2        |
| Gehe        | Captopril | 21003880009       | 1        |
| Hedinger    | Captopril | 14B26-B40         | 2        |
| Herstellung | Captopril | 12339607          | 1        |
| Klosterring | Captopril | 17G27-B02-340471  | 1        |
| L12         | Captopril | 17077202          | 2        |
| Noweda      | Captopril | 17210202          | 1        |
| Noweda      | Captopril | 19011806          | 1        |
| Noweda      | Captopril | 21001156009       | 1        |
| Noweda      | Captopril | 210388010         | 1        |
| Noweda      | Captopril | 22C03-B01-230279  | 1        |
| Phonix      | Captopril | 14B26-B01         | 1        |
| Phönix      | Captopril | 18058002          | 1        |
| PHÖNIX      | Captopril | 19124-f01-367389  | 1        |
| PHÖNIX      | Captopril | 19124-f01-369346  | 2        |
| PHÖNIX      | Captopril | 19124-f01-63946   | 1        |
| Phönix      | Captopril | 2100156002        | 1        |
| Sanacorp    | Captopril | 17077202          | 1        |
| Sanacorp    | Captopril | 17077205          | 1        |
| Sanacorp    | Captopril | 17210202          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------|-----------|------------------|----------|
| Sanacorp            | Captopril | 17G27B02         | 1        |
| Sanacorp            | Captopril | 18058004         | 2        |
| Sanacorp            | Captopril | 19/24-F01        | 1        |
| Sanacorp            | Captopril | 190118001        | 2        |
| Sanacorp            | Captopril | 19011806         | 1        |
| Sanacorp            | Captopril | 19124-F01-365391 | 1        |
| Sanacorp            | Captopril | 19124-F01-367389 | 3        |
| Sonnenberg-Apotheke | Captopril | 14B26-B01-291557 | 2        |
| THC Pharma          | Captopril | 18058002         | 1        |

- 221 573 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 135 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Captopril* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 470             | 0              | 173 773         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 583             | 6              | 221 573         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,9813 % (> 98,4720 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20890     | 21064                  | 6,44                         | 146,05                             |
| 21064     | 21064                  | 0,00                         | 145,99                             |
| 21874     | 21874                  | 0,00                         | 146,01                             |
| 21921     | 21874                  | 10,60                        | 148,91                             |
| 24546     | 24546                  | 0,00                         | 143,90                             |
| 25370     | 24546                  | 5,29                         | 145,06                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Carbomere</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20548-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Carbomere; Carbomer 35.000; Carbomer 50.000; Carbomera; Carbopol<sup>®</sup> 974P; Carbopol<sup>®</sup> 980

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Carbomere               | 11    | 21    | 188   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 45,96                  | 42,58                          |
| Polymyxin-B-sulfat         | 81,57                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 93,06                          |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 113,85                         |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 452,85                         |
| Tobramycinsulfat           | >50                    | 508,33                         |
| Finasterid                 | >50                    | 553,72                         |
| Neomycinsulfat             | >50                    | 761,95                         |
| Zinkgluconat               | >50                    | 943,62                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 1083,36                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Carbomere | 13135601   | 20978     | 40       | 1403767    |
| Caelo     | Carbomere | 13186207   | 20979     | 40       | 1403768    |
| Caelo     | Carbomere | 14057902   | 21354     | 40       | 20140228   |
| Caelo     | Carbomere | 14057903   | 21557     | 60       | 20140228   |
| Caelo     | Carbomere | 162530     | 22759     | 40       | 20161011*  |
| Caelo     | Carbomere | 21001724   | 25809     | 50       | 20210831*  |
| Euro OTC  | Carbomere | 1311027-02 | 21561     | 60       | 20131205   |
| Euro OTC  | Carbomere | 1512010    | 22250     | 60       | 20151216*  |
| Euro OTC  | Carbomere | 1604032    | 22548     | 40       | 20160428*  |
| Euro OTC  | Carbomere | 1607028    | 22686     | 40       | 20160804*  |
| Euro OTC  | Carbomere | 1610024    | 22852     | 40       | 20161102*  |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 510 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 621 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 920 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Carbomere | 172520   | 23621     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 173614   | 23783     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 180924   | 24250     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 183074   | 24543     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 190245   | 24565     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 20001190 | 25227     | 40       |
| Caelo     | Carbomere | 21002358 | 25808     | 50       |
| Caelo     | Carbomere | 22002190 | 26506     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1702012  | 23139     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1706015  | 23534     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1801044  | 23959     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1810019  | 24315     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1903007  | 24468     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 1908029  | 24858     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2003049  | 25124     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2104007  | 25669     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2112003  | 25915     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2203009  | 26092     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Carbomere | 2206008 | 26195     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2302002 | 26579     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2310006 | 27010     | 40       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2112003 | 25915SI   | 10       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2203009 | 26092SI   | 20       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2206008 | 26195SI   | 20       |
| Euro OTC  | Carbomere | 2302002 | 26579SI   | 20       |

- 173 323 Spektren aus insgesamt 3446 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 919 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 194 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomere*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 187 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz  | Charge      | Spektren |
|---------------------|-----------|-------------|----------|
|                     | Carbomere | 23000625003 | 2        |
|                     | Carbomere | 2302002-01  | 1        |
| Alliance H.         | Carbomere | 1512010-01  | 1        |
| Alliance Healthcare | Carbomere | 21001724008 | 1        |
| apo ident           | Carbomere | 2003049-01  | 1        |
| Bombastus           | Carbomere | 18092401    | 1        |
| Bombastus           | Carbomere | 22002190003 | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 10003550042 | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 1081702     | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 11013605    | 2        |
| Caelo               | Carbomere | 1117I-01232 | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 11307511    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 11351604    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 11351605    | 3        |
| Caelo               | Carbomere | 11351618    | 3        |
| Caelo               | Carbomere | 11351623    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 11676321    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 12274907    | 7        |
| Caelo               | Carbomere | 12274908    | 4        |
| Caelo               | Carbomere | 12274910    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 12274912    | 5        |
| Caelo               | Carbomere | 12274914    | 3        |
| Caelo               | Carbomere | 12274916    | 8        |
| Caelo               | Carbomere | 12274922    | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 1311027-02  | 1        |
| Caelo               | Carbomere | 13186201    | 2        |
| Caelo               | Carbomere | 13186203    | 3        |
| Caelo               | Carbomere | 13186205    | 6        |
| Caelo               | Carbomere | 13186207    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------|------------|----------|
| Caelo     | Carbomere | 13194501   | 5        |
| Caelo     | Carbomere | 13194503   | 7        |
| Caelo     | Carbomere | 13194505   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 13194507   | 4        |
| Caelo     | Carbomere | 13194511   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 13194512   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 14016208   | 7        |
| Caelo     | Carbomere | 14016209   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 14057902   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 14057903   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 1410001-02 | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 14149904   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 14149905   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 14149906   | 4        |
| Caelo     | Carbomere | 14149910   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 14149911   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 15015702   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 15015703   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 15015709   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 15101801   | 5        |
| Caelo     | Carbomere | 15101802   | 6        |
| Caelo     | Carbomere | 15101807   | 3        |
| Caelo     | Carbomere | 15101809   | 4        |
| Caelo     | Carbomere | 15101810   | 5        |
| Caelo     | Carbomere | 1510801    | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 15257401   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 15257403   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 154390002  | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 15439002   | 12       |
| Caelo     | Carbomere | 15439003   | 11       |
| Caelo     | Carbomere | 15439004   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 1604032-01 | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 1607028-01 | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 1610024-01 | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 162375     | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 16237501   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 162530     | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 16253001   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 16253002   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 16253003   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 16253004   | 10       |
| Caelo     | Carbomere | 16253005   | 6        |
| Caelo     | Carbomere | 16253007   | 10       |
| Caelo     | Carbomere | 16253009   | 12       |
| Caelo     | Carbomere | 16253011   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 16253012   | 7        |
| Caelo     | Carbomere | 16253014   | 5        |
| Caelo     | Carbomere | 17053182   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 1706015-01 | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 17146501   | 2        |
| Caelo     | Carbomere | 17361402   | 11       |
| Caelo     | Carbomere | 17361403   | 5        |
| Caelo     | Carbomere | 18049301   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 18049304   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 180924006  | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 18092401   | 37       |
| Caelo     | Carbomere | 18092402   | 4        |
| Caelo     | Carbomere | 18092403   | 1        |
| Caelo     | Carbomere | 18092405   | 21       |
| Caelo     | Carbomere | 18092406   | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>   | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Caelo            | Carbomere       | 18092408        | 12              |
| Caelo            | Carbomere       | 18092411        | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 18092412        | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 1810024-01      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 181016184       | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307401        | 17              |
| Caelo            | Carbomere       | 18307402        | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307403        | 6               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307406        | 3               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307407        | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307408        | 14              |
| Caelo            | Carbomere       | 18307410        | 4               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307411        | 4               |
| Caelo            | Carbomere       | 18307413        | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 19000614002     | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 19000614003     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 19024505        | 3               |
| Caelo            | Carbomere       | 19145601        | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 192276003       | 5               |
| Caelo            | Carbomere       | 192276004       | 18              |
| Caelo            | Carbomere       | 19227601        | 5               |
| Caelo            | Carbomere       | 19227602        | 12              |
| Caelo            | Carbomere       | 19236601        | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 2000034003      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 20000343001     | 3               |
| Caelo            | Carbomere       | 20000343003     | 21              |
| Caelo            | Carbomere       | 20001190002     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 20001190003     | 10              |
| Caelo            | Carbomere       | 200011910003    | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 2000190003      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 2000190008      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 20003095003     | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 20003238001     | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 20003924001     | 14              |
| Caelo            | Carbomere       | 20003924004     | 11              |
| Caelo            | Carbomere       | 20003929003     | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 210000355001    | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 2100035001      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 21000355001     | 12              |
| Caelo            | Carbomere       | 21000355004     | 5               |
| Caelo            | Carbomere       | 21000355006     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 210003605008    | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 21001724001     | 5               |
| Caelo            | Carbomere       | 21001724002     | 12              |
| Caelo            | Carbomere       | 21001724004     | 3               |
| Caelo            | Carbomere       | 21001724008     | 3               |
| Caelo            | Carbomere       | 21001724009     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 21002358004     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 21003605001     | 2               |
| Caelo            | Carbomere       | 21003605003     | 6               |
| Caelo            | Carbomere       | 21003605008     | 7               |
| Caelo            | Carbomere       | 22002190003     | 4               |
| Caelo            | Carbomere       | 2215M-01232     | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 28111310        | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 2913M1232       | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 3000034003      | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 31631293        | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 3441            | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 42(20003924001) | 1               |
| Caelo            | Carbomere       | 9011903         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caecil                    | Carbomere | 16253004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21001724008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 19227601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21003605003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 19236601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20000343003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20003924004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21001724002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Carbomere | 21001724001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21001724001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 22002190003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Carbomere | 18307411    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Carbomere | 20001190003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Carbomere | 21001724001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 19227601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/L10  | Carbomere | 20001190003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20003095003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21001724008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20003924004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20003924004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21000355001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21000355004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 18307406    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 18307410    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 20003095003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21000355001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 21003605008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 19227601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Carbomere | 19227602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18092401    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18092405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18092406    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18092408    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18092412    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307401    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307406    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307407    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307408    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307410    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 18307411    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 19024501    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 19024505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 1903007-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 192276004   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 192276005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 19227602    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 19227603    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20000343001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20000343003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20001190003 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20001190007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20001190008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20003095003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20003924001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 20003924004 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 21000355001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 21000355002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 21000355004 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere | 21001724001 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>  | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 21001724002    | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 21001724008    | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 21003605003    | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 21003605008    | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 22002070002    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Carbomere       | 22002190003    | 2               |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Carbomere       | 18307403       | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Carbomere       | 20000343003    | 1               |
| Caesar & Loretz           | Carbomere       | 18092408       | 1               |
| Caesar & Loretz           | Carbomere       | 18307408       | 1               |
| Caesar&Loretz,Phönix. . . | Carbomere       | 15439003       | 1               |
| Caesar/Phönix             | Carbomere       | 21001724008    | 1               |
| Cealo                     | Carbomere       | 18307408       | 1               |
| Cordes/Phönix             | Carbomere       | 192276004      | 1               |
| Eu Rho                    | Carbomere       | 2203009-01     | 1               |
| EuRho/ Noweda             | Carbomere       | 1908029-01     | 1               |
| EuRho/ Phönix             | Carbomere       | 2003049-01     | 1               |
| EuRho                     | Carbomere       | 1210037-01     | 1               |
| EuRho                     | Carbomere       | 1311027-02     | 1               |
| EuRho                     | Carbomere       | 1410001-01     | 2               |
| Euro OTC                  | Carbomere       |                | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 101217279      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 101616773      | 2               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 102026590      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 120202001      | 2               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1202020-01     | 2               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 12052014A      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1210037-01     | 6               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1305007-01     | 2               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 130800601      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1311027-01     | 3               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1311027-02     | 7               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 141000-01      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 141000101      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1410001-01     | 13              |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1512010-01     | 8               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1512010-02     | 5               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 151210-02      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1518E2         | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1604032-01     | 8               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1607028-01     | 10              |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1610024-01     | 21              |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 16253002       | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 16253014       | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1702012-01     | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1706015-01     | 4               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 17361402       | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 18010019-01    | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1801044-01     | 6               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1810019-01     | 10              |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 18307401       | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 190300-01      | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1903007-01     | 5               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 1908029-01     | 3               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 2003049-01     | 7               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 2104007-01     | 3               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 2112003-01     | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 2206008-01     | 3               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 41(1810019-01) | 1               |
| Euro OTC                  | Carbomere       | 4311027-01     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz  | Charge       | Spektren |
|--------------------------|-----------|--------------|----------|
| Euro/Gehe                | Carbomere | 1604032-01   | 1        |
| Euro/Phönix              | Carbomere | 161002401    | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Carbomere | 1305007-01   | 1        |
| Euro                     | Carbomere | 1410001-01   | 2        |
| Fagron                   | Carbomere | 13194503     | 1        |
| Fagron                   | Carbomere | 1607028-01   | 1        |
| Fiebig                   | Carbomere | 2003049-01   | 1        |
| Fischer/Gehe             | Carbomere | 1410001-02   | 1        |
| Gatt-Koller              | Carbomere | 1800201      | 1        |
| Gehe 04.11.21 EK:7,78EUR | Carbomere | 211105CM     | 1        |
| Gehe                     | Carbomere | 13194505     | 1        |
| Gehe                     | Carbomere | 16237501     | 1        |
| GEHE                     | Carbomere | 18092405     | 1        |
| Gehe                     | Carbomere | 18307408     | 1        |
| Gehe                     | Carbomere | 22002190003  | 1        |
| Hepart AG                | Carbomere | 12274916     | 1        |
| Ichthyol/Phönix          | Carbomere | 14149905     | 1        |
| Jenne                    | Carbomere | 18049301     | 2        |
| L10/apo-ident            | Carbomere | 1512010-01   | 1        |
| L30                      | Carbomere | 1610024-01   | 1        |
| L30                      | Carbomere | 1801044-01   | 2        |
| Nachtestung              | Carbomere |              | 1        |
| Noweda Taucha            | Carbomere | 21001724008  | 1        |
| Noweda/ Caesar&Loren...  | Carbomere | 192276004    | 1        |
| Noweda                   | Carbomere | 16253012     | 1        |
| Noweda                   | Carbomere | 20000343003  | 1        |
| Noweda                   | Carbomere | 21000355004  | 1        |
| Noweda                   | Carbomere | 22002190003  | 1        |
| Pharbil Waltrop GmbH     | Carbomere | 102237289    | 4        |
| Pharbil Waltrop GmbH     | Carbomere | 102246780    | 1        |
| Phoenix 16.04.2014       | Carbomere | 13194503     | 1        |
| Phoenix                  | Carbomere | 18307402     | 1        |
| Phoenix                  | Carbomere | 19227602     | 1        |
| Phoenix                  | Carbomere | 20003924003  | 1        |
| Phönix Gotha             | Carbomere | 19227601     | 1        |
| Phönix                   | Carbomere | 18092405     | 1        |
| Phönix                   | Carbomere | 18092411     | 1        |
| Phönix                   | Carbomere | 200011980008 | 1        |
| PHÖNIX                   | Carbomere | 21000355004  | 2        |
| Rezepturlager - Verl...  | Carbomere | 115/14       | 1        |
| Sanacaorp                | Carbomere | 14149905     | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 12274922     | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 1311027-01   | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 14149911     | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 1604032-01   | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 160702801    | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 18307411     | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 19227601     | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 20003924004  | 1        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 20003929003  | 2        |
| Sanacorp                 | Carbomere | 6/AKD13      | 1        |

- 221 243 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 117 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carbomere* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 510             | 0              | 148 621         |
| Typ B | 0              | 920             | 0              | 173 323         |
| Typ C | 0              | 915             | 4              | 221 243         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Carbomere* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8235 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3478 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,5647 % (> 99,2383 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20978     | 20978              | 0,00                      | 117,03                          |
| 20979     | 20979              | 0,00                      | 106,60                          |
| 21354     | 22852              | 12,66                     | 116,71                          |
| 21557     | 22686              | 13,39                     | 118,34                          |
| 21561     | 22548              | 6,94                      | 109,62                          |
| 22250     | 22250              | 0,00                      | 112,13                          |
| 22548     | 22548              | 0,00                      | 109,14                          |
| 22686     | 22686              | 0,00                      | 111,63                          |
| 22759     | 22759              | 0,00                      | 180,20                          |
| 22852     | 22852              | 0,00                      | 106,46                          |
| 25809     | 25809              | 0,00                      | 193,28                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das



alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Carmellose-Natrium</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20866-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium; Carmellose-Natrium (nominale Viskosität 600 mPa · s); Carmellose-Natrium 7MF PH; Carmellosum natricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Carmellose-Natrium      | 10    | 6     | 66    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                       | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| Hydroxyethylcellulose | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                       | 53,37                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 21,57                          |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 23,18                          |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 31,03                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 33,58                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 38,04                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | 65,90                  | 38,21                          |
| Maisstärke                               | >50                    | 38,95                          |
| Reisstärke                               | >50                    | 39,08                          |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 39,90                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 44,76                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 45,01                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 46,67                          |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 50,23                          |
| Weizenstärke                             | >50                    | 56,72                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 63,43                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 65,10                          |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 78,34                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 81,05                          |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 89,23                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxalsäure                                | >50                    | 90,62                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 97,37                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 108,04                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 111,78                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 115,71                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 118,77                         |
| Estriol                                  | >50                    | 129,38                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 147,32                         |
| Fructose                                 | >50                    | 175,81                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 194,51                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 12354404         | 20866     | 40       | 1401185            |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 13104807         | 20872     | 40       | 1401186            |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 14029211         | 21382     | 40       | 20140127           |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 13299310         | 21432     | 60       | 20131002           |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 161714           | 22645     | 40       | 20160713*          |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 16171406         | 23187     | 40       | AR-17-FG-015964-01 |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 180486           | 24039     | 40       | 20180228*          |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 22002555         | 26352     | 40       | 20220922*          |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 22002555         | 26352SI   | 20       | 20220922*          |
| Fagron    | Carmellose-Natrium | 13D22-N02        | 20892     | 40       | 1401187            |
| Fagron    | Carmellose-Natrium | 18E15-B04-354617 | 24868     | 40       | 20180620           |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 17062304    | 23519     | 40       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 172446      | 23623     | 40       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 20000171001 | 25500     | 40       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 22000132008 | 26311     | 30       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 23000402    | 26712     | 40       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 23001501    | 26844     | 40       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 22000132008 | 26311SI   | 20       |
| Caelo     | Carmellose-Natrium | 23000402    | 26712SI   | 20       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 193 Spektren von 109 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz           | Charge      | Spektren |
|---------------------|--------------------|-------------|----------|
|                     | Carmellose-Natrium | 23000402002 | 4        |
|                     | Carmellose-Natrium | 23000402005 | 2        |
|                     | Carmellose-Natrium | 23001501001 | 1        |
| Alliance Healthcare | Carmellose-Natrium | 21000062004 | 2        |
| Bombastus           | Carmellose-Natrium | 13104813    | 1        |
| Caelo               | Carmellose-Natrium | 10000620042 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 11124211    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 12255708    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 12354408    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 12354414    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 12354416    | 3        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13104802    | 3        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13104807    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13104810    | 3        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13104813    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 1315Q-03302 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13299302    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 13G19-N02   | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 14029201    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 14029211    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 14149806    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 15123901    | 4        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 15123908    | 5        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 15123909    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 15123912    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 16171402    | 3        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17052304    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17062303    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17062304    | 4        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17062307    | 5        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17062308    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17062309    | 3        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17244601    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17348601    | 8        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17348604    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17348605    | 7        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 17348606    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 180486003   | 8        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 18048602    | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 18048604    | 13       |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 18048607    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 20001837002 | 5        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 21000062003 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 21000062004 | 6        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 21000062007 | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 2119M-04170 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 218U-03302  | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22000132001 | 4        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22000132002 | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22000132009 | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22002555003 | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22002555005 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 22002555007 | 2        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 23000402002 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 23000402005 | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 25041805    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 28051402    | 1        |
| Caelo                   | Carmellose-Natrium | 36/17       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 17244601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 18048604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 22002555007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 18048604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 20001837002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 18048604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Carmellose-Natrium | 23000402001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Carmellose-Natrium | 17062307    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz           | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 17348605         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 18048604         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 20001837002      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 21000062004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 21000062007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 22000132009      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 22002555006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 22002555007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Carmellose-Natrium | 23000402002      | 3        |
| Caesar & Loretz/AHD  | Carmellose-Natrium | 20001837002      | 1        |
| Fagro                | Carmellose-Natrium | 15G03-B02-321790 | 1        |
| Fagro                | Carmellose-Natrium | 16G05-B05-329314 | 1        |
| Fagro                | Carmellose-Natrium | 17C20-B07-337104 | 1        |
| Fagro                | Carmellose-Natrium | 17K06-B03-345975 | 1        |
| Fagron               | Carmellose-Natrium | 13D22-N02        | 1        |
| Fagron               | Carmellose-Natrium | 15G03-B02-312862 | 1        |
| Fagron               | Carmellose-Natrium | 15G03-B02-312862 | 1        |
| Fagron               | Carmellose-Natrium | 15G03-B02-321790 | 1        |
| Fagron               | Carmellose-Natrium | 7006400006       | 1        |
| Gehe 06.10.14        | Carmellose-Natrium | 13299312         | 1        |
| Gehe                 | Carmellose-Natrium | 17062307         | 1        |
| GEHE                 | Carmellose-Natrium | 17062307         | 1        |
| Gutenberg-Apotheke   | Carmellose-Natrium | 4811E-03302      | 1        |
| Kehr                 | Carmellose-Natrium | 22000132001      | 1        |
| Noweda               | Carmellose-Natrium | 12354401         | 1        |
| Noweda               | Carmellose-Natrium | 20001837002      | 1        |
| Phoenix              | Carmellose-Natrium | 17348601         | 2        |
| Sanacorp             | Carmellose-Natrium | 180486003        | 1        |
| Sanacorp             | Carmellose-Natrium | AKD6             | 1        |

- 221 969 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 242 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carmellose-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 192             | 1              | 221 969         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,4819 % (> 97,9275 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20866     | 20866              | 0,00                      | 77,51                           |
| 20872     | 20872              | 0,00                      | 75,63                           |
| 20892     | 20892              | 0,00                      | 71,70                           |
| 21382     | 20872              | 14,58                     | 80,94                           |
| 21432     | 20866              | 31,71                     | 73,44                           |
| 22645     | 22645              | 0,00                      | 70,34                           |
| 23187     | 23187              | 0,00                      | 75,14                           |
| 24039     | 24039              | 0,00                      | 100,70                          |
| 24868     | 20892              | 17,88                     | 79,45                           |
| 26352     | 26352              | 0,00                      | 73,00                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cellulose, mikrokristallin                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20708-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Cellulosum microcristallinum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Cellulose, mikrokristallin | 8     | 10    | 61    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylcellulose | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 75,57                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1201004-01 | 20728     | 40       | 20120201   |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1211037-01 | 21080     | 30       | 20121207   |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1211037-01 | 21085     | 40       | 20121207   |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1507022    | 21857     | 60       | 20150805*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1604029          | 22559     | 40       | 20160512*  |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2010026          | 25464     | 40       | 20201209*  |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2212016          | 26527     | 40       | 20230112*  |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2212016          | 26527SI   | 20       | 20230112*  |
| Fagron    | Cellulose, mikrokristallin | 12C23-N06        | 20708     | 70       | 1403080    |
| Fagron    | Cellulose, mikrokristallin | 16B24-B11-323324 | 22896     | 40       | 20160311   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 460 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1607042          | 22794     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1604029-01       | 22815     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1610030          | 22876     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1712009          | 23909     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1811011          | 24346     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 1911018          | 25076     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2005004          | 25248     | 40       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2109026          | 25880     | 50       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2309002          | 26938     | 40       |
| Fagron    | Cellulose, mikrokristallin | 22A15-B01-217413 | 26293     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2109026          | 25880SI   | 10       |
| Euro OTC  | Cellulose, mikrokristallin | 2309002          | 26938SI   | 20       |
| Fagron    | Cellulose, mikrokristallin | 22A15-B01-217413 | 26293SI   | 20       |

- 173 783 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 194 Spektren von 134 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Celulose, mikrokristallin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                                                                                                                                                                                                                                    | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Anzag<br>apo-ident.<br>apo-ident<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>EuRho<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC<br>Euro OTC | Cellulose, mikrokristallin | 2010026-01       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 2212016-01       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 22K19-B10-224131 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 2005004-01       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1604029-01       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1610030-01       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 160402901        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1610030-01       | 4        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 8722             | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1201004-02       | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1201004-02       | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 121103701        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1211037-01       | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1309001-01       | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1309001-02       | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 135010001        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1410002-01       | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 1507022          | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 150702201        | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                              | Cellulose, mikrokristallin | 150722-01        | 1        |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1604029-01                 | 10               |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 160704201                  | 1                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1607042-01                 | 3                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1610030-01                 | 11               |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1704b50351755              | 1                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1712009-01                 | 2                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1712009-02                 | 7                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1811011-01                 | 17               |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 181101103                  | 1                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1811011-03                 | 5                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 1911018-01                 | 6                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 195010861                  | 2                |          |
| Cellulose, mikrokristallin                                                                                                                                                                                                                   | 2005004-01                 | 10               |          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|----------------|----------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 201002601        | 2        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 2010026-01       | 25       |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 205010638        | 2        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 2109026-01       | 3        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 2109026-02       | 3        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 2763             | 1        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 2780             | 1        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 7/21             | 1        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 700204           | 2        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | 8710             | 1        |
| Euro OTC       | Cellulose, mikrokristallin | SD17070102       | 2        |
| Euro/Noweda    | Cellulose, mikrokristallin | 1410002-02       | 1        |
| Euro/Sanacorp  | Cellulose, mikrokristallin | 1911018-01       | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 13A03-N01        | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 15C03-B06-305242 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 17/04-B50        | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 17A11-B04-331463 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 17A11-B04-340541 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 17I04-B50-351755 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18/19-B50-360110 | 2        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18B16-B50-355434 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18K16-B50        | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18k16-b50-360224 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18K16-B50-360224 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18K16-B50-364001 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18K16-B50-364002 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 18119-B05-360110 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 2005004-41       | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 2013M-01350      | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 20E15-F03-371624 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 20E15-F03-371625 | 1        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 20L01-F02-376412 | 2        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 20L01F02376414   | 2        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 20L01-F02-376414 | 5        |
| Fagron         | Cellulose, mikrokristallin | 9K10-N10         | 1        |
| Koisser        | Cellulose, mikrokristallin | E0790            | 1        |
| Noweda         | Cellulose, mikrokristallin | 1811011-03       | 1        |
| Noweda         | Cellulose, mikrokristallin | 1911018-01       | 1        |
| Phnoix         | Cellulose, mikrokristallin | 1211037-01       | 1        |
| Phoenix        | Cellulose, mikrokristallin | 1309001-02       | 1        |
| Phoenix        | Cellulose, mikrokristallin | 1712009-02       | 1        |
| Phoenix        | Cellulose, mikrokristallin | 3235             | 1        |
| ROHA           | Cellulose, mikrokristallin | 140010           | 1        |
| Sanacorp/EuRho | Cellulose, mikrokristallin | 2109026-01       | 1        |
| Sanacorp       | Cellulose, mikrokristallin | 2005004-01       | 1        |
| Sanacorp       | Cellulose, mikrokristallin | 2010026-01       | 1        |

- 221 968 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 244 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar

ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cellulose, mikrokristallin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| Typ B | 0              | 460             | 0              | 173 783         |
| Typ C | 0              | 194             | 0              | 221 968         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,9072 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20708     | 20708              | 0,00                      | 119,14                          |
| 20728     | 20708              | 9,55                      | 120,87                          |
| 21080     | 20708              | 8,78                      | 118,24                          |
| 21085     | 20708              | 8,37                      | 119,14                          |
| 21857     | 21857              | 0,00                      | 114,87                          |
| 22559     | 22559              | 0,00                      | 117,14                          |
| 22896     | 21857              | 7,64                      | 115,60                          |
| 25464     | 25464              | 0,00                      | 118,02                          |
| 26527     | 26527              | 0,00                      | 112,56                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cetylstearylalkohole                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20738-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Alcohol cetylstearylicus; Alcohol cetylstearylicus emulsificans A; Cetearylalkohol und Ceteareth-20; Cetylalkohol; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A); Lanette® N; Lanette® O

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cetylstearylalkohole    | 34    | 19    | 458   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Nichtionische emulgierende Alkohole | 20,26                  | —                              |
| Glycerolmonostearat, emulgierend    | 42,62                  | —                              |
| Glycerolmonostearat 60              | 69,87                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückföhrbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Cetylalkohol | 13096901    | 20896     | 40       | 1405179            |
| Caelo     | Cetylalkohol | 13286502    | 21318     | 40       | 20130925           |
| Caelo     | Cetylalkohol | 13286502    | 21435     | 60       | 20130925           |
| Caelo     | Cetylalkohol | 15323301    | 22266     | 60       | AR-16-FG-008835-01 |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22398     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22399     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22400     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22401     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22402     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 161063      | 22403     | 40       | 20160420*          |
| Caelo     | Cetylalkohol | 20002637001 | 25498     | 40       | 20201009           |
| Caelo     | Cetylalkohol | 22000377002 | 26586     | 40       | 20220308           |
| Caelo     | Cetylalkohol | 22000377002 | 26586SI   | 20       | 20220308           |
| Caelo     | Cetylalkohol | 23000249    | 26695     | 40       | 20230224*          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 23000249         | 26695SI   | 20       | 20230224*  |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 23000130         | 26697     | 40       | 20230224*  |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 23000130         | 26697SI   | 20       | 20230224*  |
| Euro OTC  | Cetylalkohol                 | 1508014-01       | 22611     | 40       | 20150821   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14054504         | 21314     | 40       | 20140226   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14054504         | 21442     | 60       | 20140226   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17049205         | 23725     | 40       | 20170302   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 20002898002      | 25499     | 40       | 20200916   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 21003928003      | 26231     | 40       | 20211208   |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 23000403         | 26698     | 40       | 20230228*  |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 23002042         | 26941     | 40       | 20230922*  |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 23002042         | 26941SI   | 20       | 20230922*  |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 13C13-N13        | 20968     | 40       | 1402265    |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 14055001         | 21381     | 40       | 20140225   |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 15277504         | 22390     | 40       | 20150828   |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 20000858003      | 25519     | 40       | 20200330   |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 21002092004      | 25978     | 35       | 2208569    |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 22002953003      | 26744     | 40       | 20221012   |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 22002953003      | 26744SI   | 20       | 20221012   |
| Fagron    | Emulgade® 1000 NI            | 12H07-N06        | 20738     | 40       | 20120905   |
| Fagron    | Emulgade® 1000 NI            | 13C05-B40-289262 | 21054     | 40       | 1408003    |
| Bombastus | Emulgierender Cetylsteary... | 21004319         | 26025     | 40       | 20211011   |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233005         | 21319     | 30       | 1506057    |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233005         | 21434     | 60       | 20130816   |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14322505         | 21830     | 60       | 20141031   |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 153857           | 22331     | 60       | 20151202*  |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 153857           | 22332     | 60       | 20151202*  |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 153856           | 22333     | 60       | 20160210*  |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 153856           | 22334     | 60       | 20160210*  |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1510043          | 21998     | 60       | 20151124*  |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1504010-01       | 22264     | 60       | 20150423   |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 2002033          | 25253     | 40       | 20200617*  |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 2012002          | 25528     | 40       | 20210104*  |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05        | 21279     | 40       | 1505070    |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16I13-B01-326511 | 23022     | 40       | 20161024   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2065 Spektren von 49 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 34 verschiedenen Chargen.
- 147066 Spektren aus insgesamt 2715 Chargen von 477 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1000 Spektren von 27 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 170473           | 23068                | 40       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 173155           | 23973                | 40       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 21001593         | 25697                | 50       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 170492           | 23097                | 40       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 172979           | 23819                | 40       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 190552           | 24721                | 40       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 21000059005      | 25935                | 40       |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 160804           | 22395                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 171980           | 23575                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 180180           | 24033                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 191857           | 25068                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 20002023         | 25377                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566         | 25663                | 40       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 22004149         | 26699                | 40       |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1604013          | 22540                | 40       |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1701031          | 22999                | 40       |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1705001          | 23381                | 40       |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1711001          | 23737                | 40       |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 23A11-B07-224497 | 26611                | 40       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 21003928003      | 26231SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 23000403         | 26698SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 160804           | 22396                | 40       |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 160804           | 22397                | 40       |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 21002092004      | 25978SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 22004149         | 26699SI              | 20       |
| Euro OTC  | Emulgierender Cetylsteary... | 1711001          | 25093                | 40       |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 23A11-B07-224497 | 26611SI              | 20       |

- 173 243 Spektren aus insgesamt 3445 Chargen von 802 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1532 Spektren von 577 *Apo-Ident*-Kunden aus 390 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 370 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|---------------------|----------|
|                         | Cetylstearylalkohol          | 21000086001         | 2        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223011         | 3        |
|                         | Emulgade® 1000 NI            | 22001170001         | 2        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329004         | 2        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329008         | 4        |
|                         | Cetylstearylalkohol          | 22003074003         | 1        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 22004149004         | 1        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 2201329008          | 1        |
|                         | Emulgierender Cetylsteary... | 22C11-B02-222108    | 1        |
|                         | Cetylalkohol                 | 23000130003         | 1        |
|                         | Cetylalkohol                 | 23000130004         | 3        |
|                         | Cetylalkohol                 | 2300013004          | 1        |
| A.H.D.                  | Emulgierender Cetylsteary... | 12L19-N03           | 2        |
| ahd/lamotte             | Cetylstearylalkohol          | 13210504            | 1        |
| AHD                     | Cetylalkohol                 | 17321603            | 1        |
| AHD                     | Cetylalkohol                 | 20002637001         | 1        |
| AHD                     | Emulgade® 1000 NI            | 8073743             | 1        |
| ALH                     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271405            | 1        |
| Alliance Health 24.0... | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-289805    | 1        |
| alliance health. 05...  | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03-297610    | 1        |
| Anzag                   | Emulgierender Cetylsteary... | 12G02-N04           | 1        |
| Audor Pharma            | Emulgierender Cetylsteary... | 16238602            | 1        |
| BASF / Sanacorp         | Emulgierender Cetylsteary... | B04-1953003         | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18000081P-180824-1  | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18000081P181203-4   | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18000081P-190312-9  | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18002312            | 3        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18003404            | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18003437            | 4        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 18006205P-190312-10 | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 19002555            | 5        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 19005207P-200116-3  | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 19005208            | 2        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 20001742            | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 20005694            | 2        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 265360              | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 278418              | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 288691              | 3        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 295148              | 2        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 300132              | 5        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 303935              | 1        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 308514              | 3        |
| Bombastus               | Emulgierender Cetylsteary... | 60083112P-200326-4  | 1        |
| Caelo                   | Emulgierender Cetylsteary... |                     | 3        |
| Caelo                   | Emulgierender Cetylsteary... | 11009204            | 1        |
| Caelo                   | Cetylalkohol                 | 1112013B            | 1        |
| Caelo                   | Cetylalkohol                 | 11153405            | 1        |
| Caelo                   | Cetylstearylalkohol          | 11162305            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 11291101         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 11291103         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 11302101         | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 11320702         | 2        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 12018605         | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 12021304         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 12025301         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12065709         | 7        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 1212E-01076      | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12134203         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12229402         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12231402         | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 12271103         | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12331402         | 7        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12331407         | 3        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 12338604         | 6        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 12C30-N01        | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 13018305         | 4        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 13018306         | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 13096901         | 5        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 13096904         | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 1314405          | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13144103         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13144104         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13144105         | 12       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13144107         | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 13206206         | 3        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 13210504         | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233001         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233002         | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233005         | 12       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233006         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13233008         | 2        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 13286502         | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13352102         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 13-B01-327355    | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-289806 | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14054504         | 4        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14054508         | 3        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 14055002         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14061317         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14156201         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14158201         | 13       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14158202         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14215007         | 6        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 14262204         | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14322502         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14322505         | 12       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14322506         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14322512         | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14346201         | 3        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 14346202         | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 14349101         | 14       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03-305612 | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15071704         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15090701         | 10       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15090703         | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15090706         | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 1510043-01       | 1        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 15113703         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 1523316            | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271402           | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271403           | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271405           | 12       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271407           | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271408           | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15271410           | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 15272702           | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 15272709           | 6        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 15272717           | 6        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 15277501           | 1        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 15277505           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 15323301           | 7        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 15323308           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 15323311           | 11       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 15323316           | 4        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15385602           | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15385606           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15789271           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 15C31-B99-307062   | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 16048812           | 3        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 16080403           | 1        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 16080407           | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 160914             | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 16106307           | 4        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16119604           | 14       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16119607           | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 16230603           | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16238604           | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16238607           | 11       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 16335802           | 7        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 16335805           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 16335807           | 7        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 16348101           | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16I13-B01-327355   | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 16I13-B01-327864   | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17047303           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17047306           | 3        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17047307           | 12       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17049209           | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 1705001-01         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17056802           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17056806           | 6        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 1711001-02         | 2        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 171215CSA/15272717 | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17132001           | 11       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17139201           | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17198002           | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17198003           | 24       |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 17210402           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17234902           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17234903           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17234904           | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17261701           | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17261702           | 4        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17321303           | 9        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17321305           | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17321319           | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17321603           | 16       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 17321612           | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 17D28-B06-334609   | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17D28-B06-338141   | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 17F21-B01-341021   | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18003401           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18003404           | 13       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18006205P-190719-1 | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18018001           | 4        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18018002           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18018003P-190308-2 | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18018005           | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18018006           | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18081201           | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 18153102           | 17       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 18237701           | 19       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 18248502           | 12       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 18248510           | 3        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18291403           | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18291404           | 16       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18291406           | 4        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18291407           | 10       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18291408           | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 18A23-B04          | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-349155   | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 18A23-B04-352987   | 2        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 19005207P-191101-2 | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 19012504           | 6        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 19012509           | 11       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 19032014B          | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 19055206           | 5        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002          | 21       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 19185702           | 24       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 19185703           | 3        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 192139002          | 3        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 192139007          | 3        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 192199001          | 2        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 192219005          | 15       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 192747003          | 9        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007          | 27       |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 192921001          | 8        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 200002637001       | 1        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 20000858003        | 2        |
| Caelo     | Emulgade® 1000 NI            | 20002050001        | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 20002637001        | 17       |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 20002898002        | 5        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 20004011001        | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 2002637001         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 2011404            | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 20250112-1         | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 20F30B01200749     | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 210000566007       | 1        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 21000059001        | 9        |
| Caelo     | Cetylstearylalkohol          | 21000059005        | 8        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086001        | 21       |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086002        | 4        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086003        | 1        |
| Caelo     | Cetylalkohol                 | 210001593001       | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566           | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566005        | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566006        | 1        |
| Caelo     | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007        | 10       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge       | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 2100059001   | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 2100086001   | 2        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 21001071005  | 1        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 21001071007  | 4        |
| Caelo                     | Cetylalkohol                 | 21001593001  | 10       |
| Caelo                     | Emulgade® 1000 NI            | 21002092002  | 2        |
| Caelo                     | Emulgade® 1000 NI            | 21002092004  | 1        |
| Caelo                     | Cetylalkohol                 | 21002870003  | 5        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223003  | 7        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223008  | 2        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223010  | 2        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 21003928003  | 2        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 22001324007  | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329004  | 2        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 2201324007   | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 23051503     | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 23091402     | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 24101305     | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 25/AKD1      | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 25051201     | 1        |
| Caelo                     | Cetylalkohol                 | 28101701     | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 29091803     | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 303935       | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 308514       | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 31032015B    | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 3256         | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 5011505      | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 608/10072017 | 1        |
| Caelo                     | Cetylalkohol                 | 7071807      | 1        |
| Caelo                     | Cetylstearylalkohol          | 8041708      | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 9170717      | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | Unbekannt    | 1        |
| Caelo                     | Emulgierender Cetylsteary... | 17056807     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18291404     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 18018005     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylalkohol                 | 22000377002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 11302101     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 192747005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylalkohol                 | 21001593001  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylalkohol                 | 20002637001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 21000059001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086001  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Emulgierender Cetylsteary... | 18291401     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Cetylalkohol                 | 192219005    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Cetylalkohol                 | 20002637001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 21001071007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 22001324007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 18291404     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086001  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 19055206     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 19185702     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 21001071007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223010  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylalkohol                 | 19012509    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 19185702    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21001071007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Cetylalkohol                 | 192219005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylstearylalkohol          | 18291404    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 18291406    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylalkohol                 | 21001593001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 13233008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 16119604    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 17056806    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 17132001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18018005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgade® 1000 NI            | 18143802    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 18153102    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 18237701    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18248502    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18291403    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18291404    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 18291407    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 19012504    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 19012509    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 19055206    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 19185702    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 19185704    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 192139002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 192139007   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgade® 1000 NI            | 192199001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 192219005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 192747005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007   | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 192921001   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgade® 1000 NI            | 20000858003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 20001279002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgade® 1000 NI            | 20002050001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 20002637001 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 20002898002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 21000059001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 21000059005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 21001071007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 21001593001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 21002870003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 21003928003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylalkohol                 | 22000377001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 22001324007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Cetylstearylalkohol          | 22003074003 | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe      | Cetylalkohol                 | 19012504    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007   | 1        |
| Caesar & Loretz           | Emulgierender Cetylsteary... | 18291407    | 1        |
| Caesar & Noweda           | Emulgierender Cetylsteary... | 19185703    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Emulgierender Cetylsteary... | 12065703    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Emulgierender Cetylsteary... | 14158201         | 1        |
| Caesar&Loretz/Noweda      | Emulgierender Cetylsteary... | 15271405         | 1        |
| Caesar/Lorenz             | Emulgierender Cetylsteary... | 13233005         | 1        |
| Caesar/Noweda             | Emulgierender Cetylsteary... | 11343405         | 1        |
| Caesar/Noweda             | Emulgierender Cetylsteary... | 12065707         | 1        |
| Caesar/Noweda             | Cetylstearylalkohol          | 15272705         | 1        |
| Caesar/Noweda             | Cetylstearylalkohol          | 2911E-01077      | 2        |
| Calo/AHD                  | Cetylalkohol                 | 192921001        | 1        |
| Cealo/AHD                 | Cetylstearylalkohol          | 16106307         | 1        |
| Cealo/Alliance Healthcare | Cetylstearylalkohol          | 18291403         | 1        |
| Cealo                     | Cetylstearylalkohol          | 15385602         | 2        |
| Cealo                     | Cetylstearylalkohol          | 19012504         | 1        |
| Celo/Jenne                | Emulgierender Cetylsteary... | 21000086001      | 1        |
| Ebert-Jacobi              | Cetylstearylalkohol          | 16230603         | 1        |
| EuRho Anzag ek:3,47EUR    | Cetylalkohol                 | 110505501        | 1        |
| EuRho                     | Cetylalkohol                 | 1206020-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 10836573         | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 1105055-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 1107035-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 1204015-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 1206020-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 1211002-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1212019-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1305035-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1404019-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1404019-02       | 2        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1404019-03       | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03-297610 | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 150401001        | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1504010-01       | 3        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 150410-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 1508014-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 150818C          | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1510043-01       | 4        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 15271403         | 2        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1604013-02       | 5        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1701031-01       | 5        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 17050001-01      | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1705001-01       | 11       |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 171001-02        | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1711001-02       | 5        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 17110011-01      | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylalkohol                 | 18153102         | 1        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2002033-01       | 3        |
| Euro OTC                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2012002-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 2012002-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 20270912-2       | 1        |
| Euro OTC                  | Cetylstearylalkohol          | 2806             | 1        |
| Euro/Gehe                 | Emulgierender Cetylsteary... | 150401-01        | 1        |
| Euroh/Noweda              | Emulgierender Cetylsteary... | 1504010-01       | 1        |
| Fagro                     | Emulgierender Cetylsteary... | 5211Q-01078      | 1        |
| Fagron                    | Cetylstearylalkohol          | 10F17-N02        | 1        |
| Fagron                    | Emulgierender Cetylsteary... | 11499002         | 1        |
| Fagron                    | Cetylstearylalkohol          | 11E17-N13        | 1        |
| Fagron                    | Cetylstearylalkohol          | 11f30-n11        | 1        |
| Fagron                    | Emulgierender Cetylsteary... | 11L22-N09        | 1        |
| Fagron                    | Cetylstearylalkohol          | 12/17-N05        | 1        |
| Fagron                    | Emulgierender Cetylsteary... | 12602-N04        | 1        |
| Fagron                    | Cetylalkohol                 | 12A-02N12        | 1        |
| Fagron                    | Emulgierender Cetylsteary... | 12C30-N01        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge               | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 12E30-N13            | 1        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 12g02-n04            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 12G02N04             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 12G02-N04            | 12       |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 12J17-N05            | 2        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 12J17-N05            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 12J29-N04            | 4        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 12K22-N03            | 3        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 12L19-N03            | 8        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 13C13-N13            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13F07-N05            | 9        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13I06-N04            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05            | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17B05289805       | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-289805     | 7        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-289806     | 5        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-289807     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 13L17-B05-294999     | 4        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 14346201             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03-297610     | 2        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 14G31-B03-297611     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 14G31-B03-305612     | 4        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15789271             | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15C31-B00-307062     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15C31-B99-307062     | 5        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15D24-B02            | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15D24-B02-308261     | 5        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 15D24-B02-311993     | 9        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16/13-B01-327355     | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16/13-B01-331290     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16/13-Bo1-327864     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 161006CSA            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16990201             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16B23-B07            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16B23-B07-318218     | 4        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16B23-B07-320384     | 7        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16B23-B07-323025     | 3        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16I13-B01            | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 16I13-B01_326511     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17028-B06-334609     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 171216CAE/0016830715 | 1        |
| Fagron    | Cetylalkohol                 | 17321612             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17894959             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17D21-B01-341021     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17D28-B06            | 2        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17D28-B06-334609     | 6        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17D28-B06-338141     | 8        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 17F21-B01            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17F21-B01-341021     | 10       |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 17F21-B01-344775     | 3        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 18003401             | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 18A12-B04-355659     | 1        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 18A23-B04            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-349155     | 8        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-352987     | 6        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-355659     | 2        |
| Fagron    | Cetylstearylalkohol          | 18A23-B64            | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 19/04-B04-195303     | 1        |
| Fagron    | Emulgierender Cetylsteary... | 19104-B04-195303     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 19I04-B04        | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 19I04-B04-195303 | 5        |
| Fagron                  | Cetylstearylalkohol          | 19I04-B04-195303 | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 19I04-B04-195303 | 2        |
| Fagron                  | Cetylstearylalkohol          | 19I04-B04-195303 | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 20260712-2       | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 20F30B01200749   | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 20F30-B01-200749 | 8        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 21139741         | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 21J20-B05-213671 | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2215I-01078      | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2717M-01078      | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2797             | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 2918E-01078      | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 297611           | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 3013M-01078      | 1        |
| Fagron                  | Cetylstearylalkohol          | 3414E-01078      | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 68955-20-4       | 1        |
| Fagron                  | Cetylstearylalkohol          | 7886542          | 1        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 8256792          | 4        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | 9652865          | 2        |
| Fagron                  | Emulgierender Cetylsteary... | B04-1953003      | 1        |
| fargon                  | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-352987 | 1        |
| Fiebig                  | Cetylstearylalkohol          | 21000059001      | 1        |
| Finze                   | Cetylalkohol                 | 10321703         | 1        |
| fragron                 | Emulgierender Cetylsteary... | 16113-b01-326511 | 1        |
| Gatt-Koller             | Cetylalkohol                 | 1690/06162416    | 1        |
| Gatt-Koller             | Cetylstearylalkohol          | 1803965          | 1        |
| Gehe                    | Emulgierender Cetylsteary... | 12L19-N03        | 1        |
| Gehe                    | Cetylstearylalkohol          | 15272713         | 1        |
| Gehe                    | Cetylstearylalkohol          | 15272717         | 1        |
| Gehe                    | Emulgierender Cetylsteary... | 1701031-01       | 1        |
| Gehe                    | Cetylalkohol                 | 18237701         | 1        |
| Gehe                    | Emulgierender Cetylsteary... | 18291406         | 1        |
| Gehe                    | Cetylalkohol                 | 19012504         | 1        |
| Gehe                    | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329004      | 1        |
| Gepepharm/Gehe          | Cetylalkohol                 | 181531102        | 1        |
| Henry Lamotte / Noweda  | Emulgierender Cetylsteary... | 300132           | 1        |
| Herba                   | Cetylstearylalkohol          | KNC1133J18       | 1        |
| Kehr                    | Cetylalkohol                 | 17047303         | 1        |
| Kehr                    | Emulgierender Cetylsteary... | 18003404         | 1        |
| Kehr                    | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329004      | 2        |
| Klenk                   | Emulgierender Cetylsteary... | 16238607         | 1        |
| Krieger                 | Emulgierender Cetylsteary... | 1711001-01       | 1        |
| Krieger                 | Cetylalkohol                 | 19012509         | 1        |
| L12                     | Emulgierender Cetylsteary... | 17056806         | 1        |
| Nachprüfung             | Emulgierender Cetylsteary... | 123456           | 2        |
| Noweda/ Caesar&Loren... | Cetylalkohol                 | 192921001        | 1        |
| Noweda                  | Cetylstearylalkohol          | 12065709         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 13065576         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 13144104         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 13CA9            | 1        |
| Noweda                  | Cetylstearylalkohol          | 17321303         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 18003404         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 18018005         | 1        |
| Noweda                  | Cetylstearylalkohol          | 18248510         | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007        | 1        |
| Noweda                  | Emulgierender Cetylsteary... | 22001329008      | 1        |
| Pala                    | Emulgierender Cetylsteary... | 19185702         | 1        |
| Ph.Eur/AHD              | Cetylstearylalkohol          | 18291407         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Phoenix 10.01.2020      | Cetylalkohol                 | 19012509         | 1        |
| Phoenix 26.11.12        | Emulgierender Cetylsteary... | 13144105         | 1        |
| PHOENIX am07.04.2014    | Emulgierender Cetylsteary... | 13F07-N05        | 1        |
| Phoenix                 | Cetylstearylalkohol          | 14322505         | 1        |
| Phoenix                 | Emulgierender Cetylsteary... | 15789271         | 1        |
| Phoenix                 | Emulgierender Cetylsteary... | 17198003         | 1        |
| Phoenix                 | Emulgierender Cetylsteary... | 17D28-B06-338141 | 1        |
| Phoenix                 | Emulgade® 1000 NI            | 18335402         | 1        |
| Phoenix                 | Cetylstearylalkohol          | 18A23-B04-352987 | 1        |
| Phoenix                 | Cetylstearylalkohol          | 192139007        | 1        |
| Phoenix                 | Emulgierender Cetylsteary... | 21003223010      | 1        |
| Phoenix                 | Cetylstearylalkohol          | 3071             | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret... | Emulgierender Cetylsteary... | 192747007        | 1        |
| Phönix                  | Cetylalkohol                 | 13096901         | 1        |
| Phonix                  | Cetylalkohol                 | 13210504         | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 1323305          | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 15C31-B99-307062 | 1        |
| Phönix                  | Cetylstearylalkohol          | 17D28-B06-338141 | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 18A23-B04-355659 | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002        | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 19185702         | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 20005694         | 1        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 21000566007      | 3        |
| Phönix                  | Emulgierender Cetylsteary... | 210086001        | 1        |
| Sanacorp/Bombstus       | Emulgierender Cetylsteary... | 18003437         | 2        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 12J29-N04        | 1        |
| Sanacorp                | Cetylstearylalkohol          | 13206206         | 1        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 13F07-N05        | 4        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 13I06-N04        | 1        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 15090701         | 1        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 17198003         | 1        |
| Sanacorp                | Cetylalkohol                 | 17321603         | 1        |
| Sanacorp                | Emulgierender Cetylsteary... | 191857002        | 1        |
| Sanacorp                | Cetylstearylalkohol          | 575778           | 1        |
| Sanacorpaelo /Sanacorp  | Cetylalkohol                 | 1AKS11           | 1        |
| Spinnrad/ Noweda/ 19... | Cetylalkohol                 | 219302021        | 1        |
| Spinnrad/Sanacorp       | Cetylalkohol                 | 1018202022       | 1        |
| Spinnrad                | Cetylalkohol                 | 416202023        | 1        |
| Spinnrad                | Cetylalkohol                 | 418302021        | 1        |
| spinrad/pHÖNIX          | Cetylalkohol                 | 418202021        | 1        |
| Taoasis                 | Emulgierender Cetylsteary... | 303935           | 2        |

- 220 630 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 924 Chargen von 716 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cetylstearylalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 2065            | 0              | 147 066         |
| Typ B | 0              | 1000            | 0              | 173 243         |
| Typ C | 0              | 1528            | 4              | 220 630         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,7094 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7389 % (> 99,5431 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20738     | 21054              | 7,44                      | 78,89                           |
| 20896     | 20896              | 0,00                      | 128,05                          |
| 20968     | 20968              | 0,00                      | 132,22                          |
| 21054     | 21054              | 0,00                      | 74,20                           |
| 21279     | 21279              | 0,00                      | 133,14                          |
| 21314     | 26698              | 21,63                     | 128,44                          |
| 21318     | 20896              | 50,40                     | 127,25                          |
| 21319     | 21319              | 0,00                      | 125,41                          |
| 21381     | 21998              | 17,85                     | 85,29                           |
| 21434     | 22334              | 3,94                      | 133,10                          |
| 21435     | 20896              | 50,16                     | 126,46                          |
| 21442     | 26698              | 14,77                     | 129,74                          |
| 21830     | 21998              | 3,32                      | 100,64                          |
| 21998     | 21998              | 0,00                      | 112,94                          |
| 22264     | 22334              | 3,49                      | 133,67                          |
| 22266     | 22266              | 0,00                      | 128,99                          |
| 22331     | 22331              | 0,00                      | 127,56                          |
| 22332     | 22332              | 0,00                      | 143,15                          |
| 22333     | 22333              | 0,00                      | 120,87                          |
| 22334     | 22334              | 0,00                      | 133,33                          |
| 22390     | 21054              | 9,64                      | 86,93                           |
| 22398     | 22398              | 0,00                      | 129,20                          |
| 22399     | 22399              | 0,00                      | 128,90                          |
| 22400     | 22400              | 0,00                      | 128,38                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 22401            | 22401                          | 0,00                                 | 128,19                                     |
| 22402            | 22402                          | 0,00                                 | 127,72                                     |
| 22403            | 22403                          | 0,00                                 | 131,71                                     |
| 22611            | 22401                          | 27,32                                | 123,49                                     |
| 23022            | 22334                          | 3,37                                 | 135,07                                     |
| 23725            | 26698                          | 14,91                                | 131,55                                     |
| 25253            | 25253                          | 0,00                                 | 92,57                                      |
| 25498            | 26695                          | 11,71                                | 133,18                                     |
| 25499            | 21998                          | 26,99                                | 129,92                                     |
| 25519            | 21054                          | 9,90                                 | 86,81                                      |
| 25528            | 25528                          | 0,00                                 | 130,50                                     |
| 25978            | 25978                          | 0,00                                 | 34,25                                      |
| 26025            | 22333                          | 9,04                                 | 107,56                                     |
| 26231            | 26698                          | 11,88                                | 131,85                                     |
| 26586            | 26695                          | 6,51                                 | 131,99                                     |
| 26695            | 26695                          | 0,00                                 | 131,60                                     |
| 26697            | 26697                          | 0,00                                 | 128,94                                     |
| 26698            | 26698                          | 0,00                                 | 132,85                                     |
| 26744            | 21054                          | 10,66                                | 87,94                                      |
| 26941            | 26941                          | 0,00                                 | 132,23                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chinidinsulfat</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20819-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chinidinsulfat; Chinidini sulfas; Chinidinsulfat-Dihydrat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chinidinsulfat          | 5     | 4     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Chininsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 91,54                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Chinidinsulfat | 12L04-N10        | 20819     | 40       | AR-14-FG-013249-01 |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 12J16-B03        | 21217     | 39       | 1412323            |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 14I04-B09-304357 | 21810     | 60       | AR-15-FG-015409-01 |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 22A17-B09-222135 | 26331     | 40       | 20220304           |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 22A17-B09-222135 | 26331SI   | 20       | 20220304           |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 23E17-B03-230370 | 26903     | 40       | 20230605           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 239 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 892 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Chinidinsulfat | 16A06-B04-324954 | 22970                | 40       |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 18B01-B08-350965 | 24181                | 40       |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 20C23-F02-373172 | 25485                | 40       |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 21E06-B01-213612 | 25901                | 40       |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 21E06-B01-213612 | 25901SI              | 10       |
| Fagron    | Chinidinsulfat | 23E17-B03-230370 | 26903SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz       | Charge           | Spektren |
|--------------|----------------|------------------|----------|
| buchler GmbH | Chinidinsulfat | 16a06-b04-340797 | 1        |
| Caelo        | Chinidinsulfat | 16A06-B04-330856 | 1        |
| Fagron       | Chinidinsulfat | 13G08-N02        | 1        |
| Fagron       | Chinidinsulfat | 18B01-B08-356315 | 1        |
| Fagron       | Chinidinsulfat | 21E06-B01-213612 | 1        |

- 222 157 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinidinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 239             | 0              | 148 892         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 222 157         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,4895 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20819     | 20819              | 0,00                      | 189,38                          |
| 21217     | 21217              | 0,00                      | 189,49                          |
| 21810     | 21810              | 0,00                      | 188,82                          |
| 26331     | 21810              | 9,62                      | 189,39                          |
| 26903     | 21810              | 4,37                      | 190,98                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chinindihydrochlorid</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 23186-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chinindihydrochlorid; Chinindichlorhydrat; Chinini dihydrochloridum; Chininum dihydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chinindihydrochlorid    | 2     | 2     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Chininhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 125,25                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chinindihydrochlorid | 172129 | 23636     | 40       | 20173008*  |
| Caelo     | Chinindihydrochlorid | 172072 | 23655     | 40       | 20170830*  |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Chinindihydrochlorid | 16269603 | 23185     | 40       |
| Caelo     | Chinindihydrochlorid | 162696   | 23358     | 40       |
| Caelo     | Chinindihydrochlorid | 16269603 | 23186     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23636     | 23636              | 0,00                      | 243,32                          |
| 23655     | 23655              | 0,00                      | 242,90                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chininhydrochlorid</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20547-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chininhydrochlorid Dihydrat; Chinini hydrochloridum; Chininum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chininhydrochlorid      | 7     | 3     | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Chinindihydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chininsulfat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cinchocainhydrochlorid  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Clindamycinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat        | 84,04                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Capsaicin                 | >50                    | 161,48                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 165,39                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 165,56                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 194,79                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 290,44                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 296,21                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 316,12                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 363,48                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 379,65                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 475,21                         |
| Tetracain                 | >50                    | 534,49                         |
| Triclosan                 | >50                    | 603,77                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 663,47                         |
| Saccharose                | >50                    | 889,80                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 1060,68                        |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 1083,36                        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Amifampridin | >50                    | 1143,45                        |
| Valin        | >50                    | 1657,73                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Chininhydrochlorid | 15376201         | 22309     | 60       | 20151105           |
| Caelo     | Chininhydrochlorid | 16283302         | 23577     | 40       | 1802260            |
| Caelo     | Chininhydrochlorid | 20002720         | 25621     | 40       | 20201119*          |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 13G10-N07        | 21235     | 30       | 20130809           |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 13I30-B02-295630 | 21809     | 60       | AR-15-FG-015410-01 |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 20B26-F03-370029 | 25491     | 40       | 20200501           |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 21E06-B02-213598 | 26332     | 40       | 20210615           |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 21E06-B02-213598 | 26332SI   | 20       | 20210615           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 801 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup>

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Chininhydrochlorid | 180226           | 24022     | 40       |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 15A20-B03-319027 | 23573     | 40       |
| Fagron    | Chininhydrochlorid | 16K01-B05-340171 | 23920     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz           | Charge        | Spektren |
|----------------------|--------------------|---------------|----------|
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 12316604      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 12316605      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 12316611      | 2        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 12316617      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 13D24-N06     | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 15227701      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 15376201      | 2        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 153776201     | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 153796204     | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 16283302      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 16283305      | 3        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 180226002     | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 18022602      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 18022604      | 1        |
| Caelo                | Chininhydrochlorid | 18022605      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chininhydrochlorid | 180226002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chininhydrochlorid | 18022605      | 1        |
| Fagron               | Chininhydrochlorid | 10N129B       | 1        |
| Fagron               | Chininhydrochlorid | 13G10-N07     | 1        |
| Gatt-Koller          | Chininhydrochlorid | 3500/08103810 | 1        |



- 222 138 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 290 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 330             | 0              | 148 801         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 24              | 0              | 222 138         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 75,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21235     | 25621              | 17,02                     | 188,05                          |
| 21809     | 21809              | 0,00                      | 146,09                          |
| 22309     | 23577              | 5,99                      | 160,45                          |
| 23577     | 23577              | 0,00                      | 162,62                          |
| 25491     | 23577              | 9,92                      | 176,76                          |
| 25621     | 25621              | 0,00                      | 182,64                          |
| 26332     | 21809              | 10,03                     | 154,06                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chininsulfat</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21057-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chininsulfat; Chinini sulfas; Chininsulfat Dihydrat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chininsulfat            | 6     | 2     | 6     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Chinidinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chininhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 101,57                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Chininsulfat | 13024604         | 21429     | 60       | AR-16-FG-005472-01 |
| Caelo     | Chininsulfat | 15230005         | 22959     | 40       | 20150729           |
| Fagron    | Chininsulfat | 13J23-N03        | 21057     | 40       | 1404401            |
| Fagron    | Chininsulfat | 14B27-B01        | 21277     | 40       | AR-16-FG-009455-01 |
| Fagron    | Chininsulfat | 22B24-B03-216222 | 26143     | 40       | 20220423           |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Chininsulfat | 22B24-B03-216222 | 26143SI   | 20       | 20220423   |
| Fagron    | Chininsulfat | 23C09-B03-229466 | 26681     | 40       | 20230327   |
| Fagron    | Chininsulfat | 23C09-B03-229466 | 26681SI   | 20       | 20230327   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Chininsulfat | 170616 | 23281     | 40       |
| Caelo     | Chininsulfat | 180630 | 24032     | 40       |
| Caelo     | Chininsulfat | 170616 | 23316     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz     | Charge         | Spektren |
|-----------------------|--------------|----------------|----------|
| Caelo                 | Chininsulfat | 15B06B03304359 | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Chininsulfat | 2503/07143314  | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Chininsulfat | 4928/11132214  | 1        |
| Gatt-Koller           | Chininsulfat | 1801042        | 1        |
| Gatt-Koller           | Chininsulfat | 1803149        | 4        |
| KÖGL                  | Chininsulfat | 1901102        | 1        |

- 222 153 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| Typ B | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| Typ C | 0              | 8               | 1              | 222 153         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21057     | 21057              | 0,00                      | 177,68                          |
| 21277     | 21277              | 0,00                      | 173,42                          |
| 21429     | 21429              | 0,00                      | 177,22                          |
| 22959     | 21429              | 9,65                      | 173,28                          |
| 26143     | 21277              | 7,32                      | 167,61                          |
| 26681     | 21057              | 10,50                     | 171,54                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chinolingelb</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20456-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chinolingelb

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chinolingelb            | 6     | 3     | 57    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                    | 60,68                  | –                              |
| :                                     | :                      | :                              |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 28,31                          |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 125,11                         |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 125,83                         |
| Thalidomid                            | >50                    | 151,30                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 152,42                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 192,97                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 238,52                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 257,47                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 349,75                         |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 383,34                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 474,77                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chinolingelb | 12042010    | 20922     | 40       | 20120314   |
| Caelo     | Chinolingelb | 13109108    | 21305     | 40       | 1711481    |
| Caelo     | Chinolingelb | 17034101    | 23400     | 40       | 1709327    |
| Caelo     | Chinolingelb | 172277      | 23685     | 30       | 20171020*  |
| Caelo     | Chinolingelb | 172277      | 24812     | 40       | 20171020*  |
| Caelo     | Chinolingelb | 20002519012 | 26737     | 40       | 231105522  |
| Caelo     | Chinolingelb | 23002618    | 26962     | 40       | 20231103*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 861 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Chinolingelb | 16050101    | 23401                | 40       |
| Caelo     | Chinolingelb | 190734      | 24555                | 40       |
| Fagron    | Chinolingelb | 12E24-N01   | 20731                | 60       |
| Caelo     | Chinolingelb | 190734      | 24725                | 40       |
| Caelo     | Chinolingelb | 20002519012 | 26737SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Chinolingelb | 23002618    | 26962SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 023 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 170 Spektren von 94 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz     | Charge      | Spektren |
|-------------------------|--------------|-------------|----------|
|                         | Chinolingelb | 20002519008 | 1        |
|                         | Chinolingelb | 20002519011 | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 11089606    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 11089608    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 11089610    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 118E-03146  | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 12042002    | 3        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 12042004    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 12042007    | 3        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 12042010    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 12051810    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 13109102    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 13109109    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 14049401    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 14274305    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 14274309    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 14363202    | 4        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 14363207    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 15276801    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 15276802    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 15276803    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 15276804    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 16050101    | 8        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 16050106    | 4        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 16050108    | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17034101    | 4        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17034102    | 7        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17034104    | 7        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 172277003   | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227701    | 9        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227702    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227703    | 7        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227705    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227706    | 9        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227708    | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 17227709    | 4        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 190734001   | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 190734002   | 5        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 190734003   | 8        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 190734004   | 4        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 19073401    | 12       |
| Caelo                   | Chinolingelb | 20002519004 | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 20002519005 | 2        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 20002519006 | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 20301211-6  | 1        |
| Caelo                   | Chinolingelb | 713E-03146  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chinolingelb | 20002519003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Chinolingelb | 17227705    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Chinolingelb | 190734001   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Chinolingelb | 190734002   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 19073401         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 20002519004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 20002519005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 20002519007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 20002519008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 20002519009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Chinolingelb | 2002519006       | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 100427           | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 11F30-N04        | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 11K08-N01        | 2        |
| Fagron               | Chinolingelb | 12B08-N08        | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 12E24-N05        | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 12L11-N07        | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 14D18-B02-295783 | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 17227705         | 1        |
| Fagron               | Chinolingelb | 9878             | 1        |
| Klosterring          | Chinolingelb | 17227706         | 1        |
| Noweda               | Chinolingelb | 17227706         | 1        |
| PHOENIX              | Chinolingelb | 12042004         | 1        |
| Phoenix              | Chinolingelb | 20002519003      | 1        |
| phönix               | Chinolingelb | 15276803         | 1        |
| Phönix               | Chinolingelb | 16050108         | 1        |
| sanacorp             | Chinolingelb | 3214M-03146      | 1        |

- 221 992 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 249 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolingelb* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 148 861         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 220             | 0              | 174 023         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 170             | 0              | 221 992         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20922     | 21305              | 17,22                     | 141,88                          |
| 21305     | 21305              | 0,00                      | 137,28                          |
| 23400     | 23400              | 0,00                      | 150,13                          |
| 23685     | 23685              | 0,00                      | 143,12                          |
| 24812     | 24812              | 0,00                      | 137,18                          |
| 26737     | 26737              | 0,00                      | 127,71                          |
| 26962     | 26962              | 0,00                      | 147,81                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chloralhydrat</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20322-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras; Chloralum hydratum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chloralhydrat           | 6     | 9     | 177   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 91,81                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chloralhydrat | 13213311         | 21309     | 40       | 20130712   |
| Caelo     | Chloralhydrat | 15448318         | 22963     | 40       | 1704462    |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16355802         | 23094     | 40       | 20170112   |
| Fagron    | Chloralhydrat | 13F06-N07        | 21231     | 40       | 20130626   |
| Fagron    | Chloralhydrat | 17E05-B05-335580 | 23572     | 40       | 20170623   |
| Fagron    | Chloralhydrat | 19K04-B01-201434 | 25488     | 40       | 20191128   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser



Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 450 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Chloralhydrat | 154483           | 23355     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 172506           | 23646     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 172477           | 23678     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 190914           | 24556     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192361           | 24882     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192872           | 24891     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 21001025         | 25668     | 50       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 22004038         | 26689     | 40       |
| Fagron    | Chloralhydrat | 22D25-B01-220429 | 26180     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 172477           | 23815     | 40       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 22004038         | 26689SI   | 20       |
| Fagron    | Chloralhydrat | 22D25-B01-220429 | 26180SI   | 20       |

- 173 793 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 995 Spektren von 390 *Apo-Ident*-Kunden aus 183 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 177 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------|-------------|----------|
|           | Chloralhydrat | 21001025024 | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz      | Charge         | Spektren |
|-----------------------|---------------|----------------|----------|
|                       | Chloralhydrat | 22004038001    | 5        |
|                       | Chloralhydrat | 22004038004    | 1        |
|                       | Chloralhydrat | 22004038007    | 1        |
|                       | Chloralhydrat | 2204038001     | 1        |
| Anzag                 | Chloralhydrat | 20003841003    | 1        |
| Apotheke Tellingstedt | Chloralhydrat | 19091404       | 1        |
| Bombastus             | Chloralhydrat | 17346301       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat |                | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 1 (2002323002) | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 12017503       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 12017512       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 12017518       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 13002425       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 13213311       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 13d22-n11      | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 1403815        | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14038301       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14038306       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14038311       | 5        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14101307       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218701       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218704       | 3        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218705       | 3        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218709       | 5        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218710       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218711       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218712       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218713       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218714       | 4        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218719       | 4        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 14218720       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15083701       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15083703       | 8        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15083704       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15083705       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15163901       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166501       | 4        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166502       | 3        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166503       | 4        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166505       | 11       |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166506       | 7        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166507       | 10       |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166508       | 6        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15166513       | 3        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448303       | 3        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448304       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448306       | 7        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448307       | 5        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448310       | 1        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448312       | 11       |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448313       | 8        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448314       | 6        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448315       | 6        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448318       | 10       |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448320       | 6        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448321       | 7        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448322       | 7        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448324       | 10       |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448325       | 2        |
| Caelo                 | Chloralhydrat | 15448326       | 10       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------|---------------|--------------|----------|
| Caelo     | Chloralhydrat | 15448327     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 15458322     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 160906C      | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16248703     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16355803     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16355804     | 2        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16355810     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 16355811     | 2        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17121402     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17247702     | 20       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17247704     | 16       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17250601     | 14       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314301     | 3        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314303     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314309     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314312     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314318     | 2        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314319     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314320     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17314322     | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 173406306    | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 1734602      | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346301     | 28       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346302     | 16       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 173463021    | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346303     | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346306     | 45       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346307     | 21       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346308     | 14       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346309     | 10       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346310     | 12       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17346311     | 10       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 1746302      | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17520601     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 17550601     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 18054001     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 18327909     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19000511001  | 11       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19000511003  | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091401     | 6        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091402     | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091404     | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091405     | 4        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091408     | 4        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091409     | 3        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19091410     | 3        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19236101     | 11       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19236102     | 4        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19236103     | 2        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19236104     | 3        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192872001    | 36       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192872002    | 2        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192872003    | 4        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 192872004    | 3        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19287201     | 8        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 19287206     | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 200002323002 | 1        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 20002323002  | 32       |
| Caelo     | Chloralhydrat | 20002323004  | 5        |
| Caelo     | Chloralhydrat | 2000233002   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 20003841002   | 11              |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 20003841003   | 37              |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 20003841005   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 2003841003    | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 2019Q-01257   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025002   | 5               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025003   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025004   | 25              |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025005   | 16              |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025007   | 4               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025010   | 10              |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025015   | 4               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025016   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025017   | 2               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025020   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 21001025024   | 4               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 2100105004    | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 22004038001   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 25021401      | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 2818A-01257   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 2826          | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 30081807      | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 3121403       | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 3299          | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 3333          | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 3449          | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 4616Q-01257   | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 6051703       | 1               |
| Caelo                     | Chloralhydrat   | 928720011     | 1               |
| Caerol/Noweda             | Chloralhydrat   | 15448313      | 1               |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Chloralhydrat   | 19000511001   | 1               |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Chloralhydrat   | 192872001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20003841003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20003841003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20003841003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 119236101     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20002323002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 19000511001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 19236101      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 20002323002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 20003841003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 21001025005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloralhydrat   | 21001025024   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20002323003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 19287206      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20002323002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 20003841003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025024   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 22004038001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 192872001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloralhydrat   | 21001025024   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat   | 17314317      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat   | 17314319      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat   | 17314320      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat   | 17346301      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge             | Spektren |
|---------------------------|---------------|--------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 17346310           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19000511001        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19091401           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19091409           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19236101           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19236104           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 192872001          | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 192872002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 192872004          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19287201           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 19287206           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20002323002        | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20002323004        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20002323022        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20003841002        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20003841003        | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20003841004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 20003841005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025002        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025004        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025007        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025009        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025010        | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025012        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025016        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloralhydrat | 21001025024        | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Chloralhydrat | 192872001          | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Chloralhydrat | 20002323002        | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Chloralhydrat | 20003841003        | 1        |
| Caesar/Phoenix            | Chloralhydrat | 17250601           | 1        |
| Caesar                    | Chloralhydrat | 15166501           | 1        |
| Cealo/ Alliance           | Chloralhydrat | 17247702           | 1        |
| chaelo/gehe               | Chloralhydrat | 20003841003        | 3        |
| Chemische Fabrik Ber. . . | Chloralhydrat | 192872001          | 2        |
| Ebert & Jacobi            | Chloralhydrat | 16D14-B02-322991   | 1        |
| Ebert KKH 10.10.16        | Chloralhydrat | 15448308           | 1        |
| Eder Apotheke             | Chloralhydrat | 19236101           | 1        |
| Euro OTC                  | Chloralhydrat | 15448318           | 1        |
| Euro OTC                  | Chloralhydrat | 16122001           | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 11D13-N07          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 11J05-N01          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12C26-M04          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12C26-M05          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06_N08          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06N08           | 2        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06-N08          | 6        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06-N080101/1612 | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06-N080160/161  | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 12H06N8            | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 13D22-N11          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 13F06-N07          | 2        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 13F06-N070631/786  | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 13K05-B13          | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 14218710           | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 14218712           | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 15166505           | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 160609/1           | 1        |
| Fagron                    | Chloralhydrat | 17346301           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz      | Charge            | Spektren |
|------------------|---------------|-------------------|----------|
| Fagron           | Chloralhydrat | 17J31-B02-342155  | 2        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 18F15-B01-355393  | 2        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 18F15-B01-355394  | 2        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 18L18-B01-193679  | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 192872002         | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 19K04-B01         | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 19K04-B01-1955569 | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 19K04-B01-195569  | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 19K04-B01-201434  | 3        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 21001025016       | 1        |
| Fagron           | Chloralhydrat | 21B25-B03-203396  | 2        |
| Gehe amax        | Chloralhydrat | 19000511001       | 1        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 15083703          | 1        |
| GEHE             | Chloralhydrat | 15448312          | 1        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 15448326          | 1        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 17247704          | 2        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 17346301          | 1        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 192872001         | 1        |
| Gehe             | Chloralhydrat | 2000232302        | 1        |
| Ichthyol GmBH    | Chloralhydrat | 13002425          | 2        |
| Ichthyol         | Chloralhydrat | 15448314          | 1        |
| Kehr             | Chloralhydrat | 17346302          | 1        |
| L12              | Chloralhydrat | 17346301          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 17314319          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 17346306          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 17346310          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 19091404          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 19091408          | 1        |
| Noweda           | Chloralhydrat | 19287201          | 1        |
| Noweda29.04.2015 | Chloralhydrat | 15083701          | 2        |
| Phoenix          | Chloralhydrat | 15448318          | 1        |
| Phoenix          | Chloralhydrat | 3187              | 1        |
| Phönix Gotha     | Chloralhydrat | 13F06-N07         | 2        |
| Phönix Gotha     | Chloralhydrat | 14038302          | 1        |
| Phönix           | Chloralhydrat | 17346301          | 1        |
| Phönix           | Chloralhydrat | 17346303          | 3        |
| Phönix           | Chloralhydrat | 17346311          | 5        |
| Phönix           | Chloralhydrat | 192872001         | 1        |
| Phönix           | Chloralhydrat | 22004038001       | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 12H06-N08         | 3        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 14218705          | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 15448326          | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 17346301          | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 17346306          | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 192872001         | 1        |
| Sanacorp         | Chloralhydrat | 21001025023       | 3        |

- 221 167 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 126 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloralhydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 450             | 0              | 173 793         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 972             | 23             | 221 167         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,6884 % (> 97,3869 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21231     | 22963              | 13,10                     | 153,12                          |
| 21309     | 22963              | 6,68                      | 153,86                          |
| 22963     | 22963              | 0,00                      | 148,07                          |
| 23094     | 22963              | 7,59                      | 152,83                          |
| 23572     | 22963              | 5,56                      | 150,89                          |
| 25488     | 22963              | 11,12                     | 155,35                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chloramphenicol</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20097-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chloramphenicol         | 10    | 12    | 322   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 87,68                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370716         | 20787     | 40       | 20120202   |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248507         | 20807     | 40       | 20120831   |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080924         | 21701     | 60       | 1509287    |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346908         | 21988     | 60       | 20150115   |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1209019-02       | 20813     | 80       | 20130408   |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1209019-02       | 20815     | 80       | 20130408   |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1407043-01       | 21752     | 60       | 20140903   |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002          | 22367     | 45       | 20160309*  |
| Fagron    | Chloramphenicol | 11F20-N05        | 20777     | 120      | 1412249    |
| Fagron    | Chloramphenicol | 13A11-N02        | 20822     | 40       | 20130125   |
| Fagron    | Chloramphenicol | 14E01-B02-308559 | 21910     | 60       | 20140513   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 685 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 446 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 530 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358906         | 22961     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 162786           | 23353     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 180178           | 24049     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 192260           | 24892     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 20000261         | 25211     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 22002986         | 26495     | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021          | 23392     | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1903028          | 24625     | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 2002043          | 25264     | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 2201014          | 25958     | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 2306004          | 26924     | 40       |
| Fagron    | Chloramphenicol | 22B02-B09-219706 | 26158     | 40       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 22002986         | 26495SI   | 20       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 2201014          | 25958SI   | 10       |
| Fagron    | Chloramphenicol | 22B02-B09-219706 | 26158SI   | 20       |

- 173 713 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3127 Spektren von 915 *Apo-Ident*-Kunden aus 336 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 319 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz        | Charge       | Spektren |
|----------------------------|-----------------|--------------|----------|
|                            | Chloramphenicol | 2002043-03   | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 21001144009  | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 21001144014  | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 220002986002 | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 22002986001  | 4        |
|                            | Chloramphenicol | 22002986002  | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 22002986003  | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 2201014-01   | 5        |
|                            | Chloramphenicol | 2201014-02   | 6        |
|                            | Chloramphenicol | 2201014-03   | 4        |
|                            | Chloramphenicol | 220101404    | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 221014-01    | 1        |
|                            | Chloramphenicol | 2306004-01   | 1        |
| 4,64                       | Chloramphenicol | 1903028-03   | 1        |
| AHD                        | Chloramphenicol | 12248507     | 1        |
| AHD                        | Chloramphenicol | 12248509     | 1        |
| AHD                        | Chloramphenicol | 13080904     | 1        |
| AHD                        | Chloramphenicol | 14346912     | 1        |
| AHD                        | Chloramphenicol | 18017807     | 1        |
| AHDE 20.08.15              | Chloramphenicol | DY00912128   | 1        |
| Alliance 15.04.2015 ...    | Chloramphenicol | 1407043-01   | 1        |
| Alliance Health            | Chloramphenicol | 1209019-02   | 1        |
| Alliance Healthcare        | Chloramphenicol | 21001144009  | 1        |
| Anzag 03.04.13 ek: 3,18EUR | Chloramphenicol | 12248501     | 1        |
| Anzag ek:2.98EUR 25.08.12  | Chloramphenicol | 11370711     | 1        |
| Anzag                      | Chloramphenicol | 1302024-01   | 1        |
| Anzag                      | Chloramphenicol | 1308017-02   | 1        |
| ANZAG                      | Chloramphenicol | 1308017-02   | 1        |
| Anzag                      | Chloramphenicol | 14346924     | 2        |
| anzag                      | Chloramphenicol | 15358907     | 1        |
| Anzag                      | Chloramphenicol | 1602002-03   | 1        |
| apo-ident                  | Chloramphenicol | 1602002-03   | 1        |
| Beiersdorf                 | Chloramphenicol | 1704021-03   | 1        |
| Bombastus                  | Chloramphenicol | 1308017-01   | 1        |
| Bombastus                  | Chloramphenicol | 1602002-03   | 1        |
| Bombastus                  | Chloramphenicol | 1704021-01   | 1        |
| Bombastus                  | Chloramphenicol | 2002043-01   | 3        |
| Caelo                      | Chloramphenicol |              | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 10341703     | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 10341707     | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 10341711     | 2        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 10341717     | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 1062002-04   | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 11/14-N03    | 2        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 11031402     | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 1137004      | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 1137070      | 1        |
| Caelo                      | Chloramphenicol | 11370702     | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370703         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370705         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370706         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370707         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370711         | 12       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370712         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370713         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370714         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370715         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370716         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 11370717         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1137714          | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1203012-02       | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12072606         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248501         | 12       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248505         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248506         | 8        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248507         | 9        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248509         | 12       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248520         | 7        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248524         | 7        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12248525         | 7        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12g02n01         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 12G02-N01        | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1302024-01       | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1302024-02       | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 130416-1         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 130416-2         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1308017-01       | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080303         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 130809           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080902         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080903         | 8        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080904         | 5        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080907         | 13       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080908         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080915         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080917         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080918         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080921         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080923         | 13       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080924         | 15       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13080925         | 11       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13A31-B02        | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 13A31-B02-286709 | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 140704301        | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1407043-01       | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14246917         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1434608          | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346901         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346903         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346904         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346906         | 4        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346907         | 9        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346908         | 10       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346910         | 15       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346911         | 22       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346912         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346913         | 8        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346914         | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz        | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346917           | 8        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346918           | 18       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346918I-080816-1 | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346922           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14346924           | 5        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14356910           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1436908            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1436918            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14E01-B02-296623   | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14E01B02296624     | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14E01-B02-308559   | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 14E001-B02         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1502036-01         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1502036-02         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 150203603          | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1502036-03         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 150528C            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 153589             | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358903           | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358905           | 25       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358906           | 13       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358907           | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358908           | 10       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358909           | 6        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358911           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358912           | 14       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358913           | 28       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 15358914           | 21       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1535896            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 160200201          | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1602002-01         | 5        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1602002-02         | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1602002-03         | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16258612           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278009           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278601           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278602           | 9        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278605           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278606           | 12       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278608           | 18       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278609           | 29       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278609/180420CA  | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278610           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278611           | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16278612           | 31       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1627862            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1627898            | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 16358909           | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 170402101          | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1704021-01         | 18       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1704021-02         | 7        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1704021-03         | 3        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 1704021-04         | 8        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 17343802           | 13       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 17343803           | 32       |
| Caelo     | Chloramphenicol | 174021-02          | 2        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 180178             | 1        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 18017802           | 6        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 18017804           | 5        |
| Caelo     | Chloramphenicol | 18017806           | 39       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz        | Charge             | Spektren |
|---------------|-----------------|--------------------|----------|
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017807           | 13       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017809           | 37       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017810           | 9        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017811           | 22       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017813           | 4        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18017814           | 9        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 18025702           | 2        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 181017809          | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 1903028-01         | 10       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 1903028-02         | 6        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 1903028-041        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19222226003        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19225003           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 192260001          | 3        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19226001           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19226002           | 25       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19226003           | 99       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19226003P-200323-1 | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 19226004           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 1922603            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20000261003        | 8        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20000261004        | 37       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20003760002        | 12       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20003760003        | 51       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20003760006        | 5        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2000376003         | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2000376006         | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2002043-01         | 4        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2002043-02         | 4        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 200204303          | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2003760003         | 2        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 20102012J1         | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21001144003        | 3        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21001144004        | 20       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21001144006        | 5        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21001144007        | 11       |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21001144010        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 21002415002        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2181116            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 22002986001        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 22002986003        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 2201014-01         | 2        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 28011401           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 3081602            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 310311             | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 3125204            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 3217A-01259        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 4412Q-01259        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 4654572            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 4712Q-01259        | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 8017811            | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 82853399           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 8701               | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | 93323801           | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | DY00911233         | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | DY00916161         | 1        |
| Caelo         | Chloramphenicol | DY130525           | 2        |
| Caol/Noweda   | Chloramphenicol | 19226003           | 2        |
| Caolo / Anzag | Chloramphenicol | 15358914           | 1        |
| Caolo         | Chloramphenicol | 20003760003        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz Gmb       | Chloramphenicol | 18017814    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 19226003    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 18017809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 18017811    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20000261004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 22002986001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 19226003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20000261003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 19226003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 21001144007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 21001144004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 18017809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloramphenicol | 18017811    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chloramphenicol | 20003760002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 19226002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20000261004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 192260001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Chloramphenicol | 19226003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 18017814    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20000261004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20000261004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 20003760003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 21001144004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chloramphenicol | 18017811    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 11370711    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017806    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017809    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017810    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017811    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017813    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 18017814    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 1903028-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 1903028-02  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 192260001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 19226001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 19226002    | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 19226003    | 57       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 19226004    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20000261003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20000261004 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20003343004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20003760002 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20003760003 | 25       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20003760006 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 20003760003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 21001144004 | 18       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 21001144006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 21001144007 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 21001144009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 21001144014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chloramphenicol | 22002986001 | 1        |
| Caesar & Loretz           | Chloramphenicol | 15358908    | 1        |
| Caesar & Loretz           | Chloramphenicol | 16278609    | 2        |
| Caesar & Loretz           | Chloramphenicol | 18017809    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar&Lorenz          | Chloramphenicol | 20003760003   | 1               |
| Caesar&Loretz          | Chloramphenicol | 16278612      | 1               |
| Caeser und Loretz GmbH | Chloramphenicol | 19226002      | 1               |
| Caleo/ Noweda          | Chloramphenicol | 173436803     | 1               |
| Caolo- Noweda          | Chloramphenicol | 14346908      | 1               |
| Cealo/Gehe             | Chloramphenicol | 2100114406    | 3               |
| Cealo                  | Chloramphenicol | 1602002-03    | 1               |
| Chloramphenicol        | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| Eu Rho Pharm/E         | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| Eu Rho Pharm/K         | Chloramphenicol | 1704021-04    | 1               |
| Eur Rho Phönix         | Chloramphenicol | 2002043-02    | 1               |
| EuRho / 20             | Chloramphenicol | 1502036-01    | 1               |
| EuRho / Noweda         | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| Eurho No               | Chloramphenicol | 1903028-01    | 1               |
| EuRho Noweda           | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| Eurho ph               | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| Eurho Phönix           | Chloramphenicol | 1704021-02    | 1               |
| Eurho Phönix           | Chloramphenicol | 2002043-02    | 2               |
| EuRho/ Phönix          | Chloramphenicol | 1704021-01    | 2               |
| EuRho/ Phönix          | Chloramphenicol | 20002043-01   | 1               |
| EuRho/ Sanacorp        | Chloramphenicol | 2002043-02    | 1               |
| Eurho/AHD              | Chloramphenicol | 2002043-02    | 1               |
| EuRho/Alliance         | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| EuRho/Gehe             | Chloramphenicol | 1704021-04    | 1               |
| EuRho/Gehe             | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| EuRho/Gehe             | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| EuRho/Gehe             | Chloramphenicol | 919110016     | 1               |
| EuRho/Noweda           | Chloramphenicol | 1704021-02    | 1               |
| EuRho/Noweda           | Chloramphenicol | 2002043-02    | 1               |
| EuRho/Phoenix          | Chloramphenicol | 2002043-01    | 3               |
| EuRho/Phoenix          | Chloramphenicol | 2201014-03    | 1               |
| EuRho/Phönix           | Chloramphenicol | 123012-01     | 1               |
| EuRho/Phönix           | Chloramphenicol | 1308017-01    | 1               |
| EuRho/Phönix           | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| Eurho/Phönix           | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| EuRho/Phönix           | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| EuRho/Sanacorp         | Chloramphenicol | 1704021-01    | 1               |
| EuRho/Sanacorp         | Chloramphenicol | 2002043-03    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1308017-02    | 1               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 15358913      | 1               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1704021-01    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1704021-02    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1704021-03    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1704021-04    | 1               |
| Eurho                  | Chloramphenicol | 1704087-03    | 1               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1903028-01    | 2               |
| Eurho                  | Chloramphenicol | 1903028-02    | 1               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 1903028-02    | 4               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 2002043-01    | 4               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 2002043-02    | 3               |
| euRho                  | Chloramphenicol | 2002043-03    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 2002043-03    | 2               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 2002043-1     | 1               |
| EuRho                  | Chloramphenicol | 216A-01259    | 1               |
| Euro OCT / Krieger     | Chloramphenicol | 2002043-01    | 1               |
| Euro OCT               | Chloramphenicol | 1203012-02    | 1               |
| Euro OTC               | Chloramphenicol |               | 5               |
| Euro OTC               | Chloramphenicol | 10061707      | 1               |
| Euro OTC               | Chloramphenicol | 1012013-01    | 2               |
| Euro OTC               | Chloramphenicol | 1107002-01    | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------------|---------------------|----------|
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 110700202           | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1107002-02          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 120250              | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1203012-01          | 7        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1203012-02          | 12       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1203012-12          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1209010-02          | 3        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1209019-01          | 6        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 120901902           | 3        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1209019-02          | 11       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1302024-01          | 12       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1302024-02          | 7        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 130801701           | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1308017-01          | 10       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 130801702           | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1308017-02          | 11       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 13111410            | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1317M-01259         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1407043             | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 140704301           | 5        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1407043-01          | 24       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 14101717            | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 14346910            | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502036             | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 150203601           | 5        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502036-01          | 34       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 150203602           | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502036-02          | 19       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502036022016030911 | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 150203603           | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502036-03          | 25       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1502063-02          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1509211259          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 15358906            | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 15358914            | 4        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 16020002-02         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 16020002-03         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002-01          | 43       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002-02          | 28       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 160200203           | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002-03          | 40       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002-04          | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1602002-07          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1701021-04          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021             | 4        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021_02          | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 170402101           | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-01          | 101      |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-015505      | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-01A         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 170402102           | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-02          | 58       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 170402103           | 3        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-03          | 50       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 170402104           | 2        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1704021-04          | 73       |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 17040212-04         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 170421-01           | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 17044021-01         | 1        |
| Euro OTC  | Chloramphenicol | 1707021-02          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz        | Charge                | Spektren |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|----------|
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 17704021-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 18017802              | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 18017809              | 2        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 180178091903028-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028               | 7        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028_01            | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 190302801             | 6        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028-01            | 128      |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028-010           | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 190302802             | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028-02            | 105      |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 190302803             | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028-03            | 30       |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 1903028-42            | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 191210111             | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 193028-03             | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 20012043-02           | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043               | 3        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 200204301             | 2        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043-01            | 99       |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043-01/4420       | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 200204302             | 5        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043-02            | 121      |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 200204303             | 4        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043-03            | 38       |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2002043-1             | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 20022043-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 200243-02             | 2        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2004030-01            | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 211217(2002043-01)    | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2121211203012-0       | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2201014-01            | 23       |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2201014-02            | 6        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 2201014-04            | 2        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 22010144-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 314Q1259              | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 90302801              | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 916161                | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | 919110016             | 5        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY00912128            | 6        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY00914151            | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY00918024            | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY00918024/1903028-02 | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY0092000082          | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | DY130525              | 1        |
| Euro OTC                 | Chloramphenicol | T02-55/1407043-01     | 1        |
| Euro OTG                 | Chloramphenicol | 1502036-01            | 1        |
| euro pharm               | Chloramphenicol | 1602002-01            | 1        |
| Euro/ Sanacorp           | Chloramphenicol | 1308017-02            | 1        |
| Euro//Sanacorp           | Chloramphenicol | 2002043-01            | 1        |
| EUro/AHD                 | Chloramphenicol | 1209019-01            | 1        |
| EUro/AHD                 | Chloramphenicol | 1209019-02            | 1        |
| Euro/Alliance Healthcare | Chloramphenicol | 1502036-01            | 1        |
| Euro/Krieger             | Chloramphenicol | 1602002-02            | 1        |
| Euro/Krieger             | Chloramphenicol | 1602002-03            | 1        |
| Euro/Noweda              | Chloramphenicol | 1602002-02            | 1        |
| Euro/Phönix              | Chloramphenicol | 1502036-03            | 1        |
| Euro/Phönix              | Chloramphenicol | 1704021-02            | 1        |
| Euro/Phönix              | Chloramphenicol | 1704021-04            | 1        |
| Euro/Phönix              | Chloramphenicol | 1903028-01            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz        | Charge            | Spektren |
|-----------------------|-----------------|-------------------|----------|
| euro                  | Chloramphenicol | 2002043-01        | 1        |
| EurPS                 | Chloramphenicol | 1502036-01        | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol |                   | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 11J14-N03         | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 120250-0002       | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1202500003        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 12A11-N02         | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 12B13-N06         | 6        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 12F01-N23         | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 12G02-N01         | 9        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 12L11-N06         | 9        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A11N02          | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A11-N02         | 6        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02         | 8        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02_286708  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02-286708  | 4        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02-286709  | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02-290263  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 13A31-B02-290300  | 4        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02         | 5        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02_296624  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02-296623  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14e01-b02-296624  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01B02296624    | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02-296624  | 7        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02-296625  | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02-306146  | 7        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 14E01-B02-308559  | 7        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1502036-01        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 15358914          | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1602002-01        | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1602002-02        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1602002-03        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1612-B07-329313   | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1704021-01        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1903028-01        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 1903028-02        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 2002043-01        | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 20E14-B19-202352  | 2        |
| Fagron                | Chloramphenicol | 2111I-01259       | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | DY00911233        | 4        |
| Fagron                | Chloramphenicol | DY00912129        | 1        |
| Fagron                | Chloramphenicol | LT0CHL/049/16-17M | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 1502036-01        | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 15358913          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 1602002-01        | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 16278608          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 16278609          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 16278612          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 1704021-01        | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 1734803           | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 18017809          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 18017810          | 1        |
| Fiebig                | Chloramphenicol | 19226002          | 1        |
| Finteler Apotheke     | Chloramphenicol | 15358913          | 1        |
| Fischar/Sanacorp      | Chloramphenicol | 1704021-04        | 1        |
| Fischer/ Noweda       | Chloramphenicol | 1502036-03        | 1        |
| Fragon                | Chloramphenicol | 12G02-N01         | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Chloramphenicol | 5615/12115211     | 1        |
| Gehe - Hedinger       | Chloramphenicol | 1704021-01        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz        | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Gehe 27.06.15/euro       | Chloramphenicol | 1502036-01       | 2        |
| Gehe amax                | Chloramphenicol | 1602002-03       | 1        |
| gehe/ Northeast Pharma   | Chloramphenicol | 2002043-01       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1107002-02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1203012-01       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1209019-02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1308017-02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 14346910         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 15358906         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 15358909         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 15358913         | 2        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 15358914         | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 160200202        | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 16278608         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 16278612         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 17021-04         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1704021-01       | 3        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1704021-02       | 3        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1704021-03       | 2        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1704021-04       | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 17343803         | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 18017806         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 18017811         | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 18017811         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1903028_02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1903028-01       | 6        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1903028-02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 1903028-03       | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 19226002         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 19226003         | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 2002043-01       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 2002043-02       | 1        |
| Gehe                     | Chloramphenicol | 2201014-01       | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 2201014-02       | 1        |
| GEHE                     | Chloramphenicol | 2201014-03       | 1        |
| Gutenberg-Apotheke       | Chloramphenicol | 13A31-B02-286710 | 1        |
| Jenne                    | Chloramphenicol | 1903028          | 1        |
| Jenne                    | Chloramphenicol | 200204301        | 1        |
| Jenne                    | Chloramphenicol | 2002043-02       | 1        |
| Kehr                     | Chloramphenicol | 1704021-01       | 1        |
| Mehta API                | Chloramphenicol | 181113082        | 1        |
| Nanjing / Gehe           | Chloramphenicol | 14346910         | 1        |
| Nanjing Baijingyu Ph...  | Chloramphenicol | 14346917         | 1        |
| Nanjing Baijingyu Ph...  | Chloramphenicol | 13080908         | 2        |
| NanjingBaijingyu         | Chloramphenicol | 1538914          | 1        |
| Northeast Gen            | Chloramphenicol | DY122127         | 1        |
| Northeast General / Gehe | Chloramphenicol | 1602002-02       | 1        |
| Northeast General/Noweda | Chloramphenicol | 1502036-02       | 1        |
| Northeast General        | Chloramphenicol | 1407043-01       | 1        |
| Northeast General        | Chloramphenicol | 1602002-02       | 1        |
| Northeast General        | Chloramphenicol | 1704021-01       | 2        |
| Northeast General        | Chloramphenicol | DY00914151       | 2        |
| Northeast/Noweda         | Chloramphenicol | DY00918024       | 1        |
| Noweda/EuRho             | Chloramphenicol | 2002043-01       | 1        |
| Noweda                   | Chloramphenicol | 1137014          | 1        |
| Noweda                   | Chloramphenicol | 11370712         | 1        |
| Noweda                   | Chloramphenicol | 12248509         | 1        |
| noweda                   | Chloramphenicol | 13080908         | 2        |
| Noweda                   | Chloramphenicol | 14346901         | 2        |
| Noweda                   | Chloramphenicol | 14346910         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz        | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1502036-03  | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 15358906    | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 15358914    | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1602002-02  | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 16278609    | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1704021-01  | 3        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1704021-02  | 2        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1903028     | 2        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1903028-01  | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 1903028-02  | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 192260001   | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 19226002    | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 2002043-02  | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 22002986002 | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 2201014-02  | 2        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 220104-01   | 1        |
| Noweda                  | Chloramphenicol | 2202986003  | 1        |
| Parthe Apotheke         | Chloramphenicol | 67/20       | 1        |
| Ph/Euro                 | Chloramphenicol | 1704021-02  | 1        |
| Ph/Euro                 | Chloramphenicol | 2002043-03  | 1        |
| Phoe                    | Chloramphenicol | 15358905    | 1        |
| PHOENIX 25.04.2014      | Chloramphenicol | 1308017-02  | 2        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 13080903    | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 16278609    | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 1704021-01  | 1        |
| phoenix                 | Chloramphenicol | 1704021-02  | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 1704021-02  | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 18017814    | 1        |
| phoenix                 | Chloramphenicol | 1903028     | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 1903028-01  | 2        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 2002043     | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 2002043-01  | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 200204302   | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 2002043-02  | 1        |
| Phoenix                 | Chloramphenicol | 3087        | 1        |
| phoenix-06.11.18        | Chloramphenicol | 17343803    | 1        |
| Phönix 11.11.2019       | Chloramphenicol | 19226003    | 1        |
| Phönix 12.10.2019       | Chloramphenicol | 1903028-01  | 1        |
| Phönix Gotha            | Chloramphenicol | 13080907    | 1        |
| Phönix/Fagon            | Chloramphenicol | 14346922    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 10341710    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 10341716    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 13080921    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 13A11-N02   | 3        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 13A11-802   | 3        |
| phönix                  | Chloramphenicol | 15358912    | 1        |
| PHÖNIX                  | Chloramphenicol | 16278608    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 170402103   | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 18017806    | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 1903028     | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 1903028-02  | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 190328-03   | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 20003760003 | 1        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 2002043-01  | 4        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 2002043-02  | 2        |
| Phönix                  | Chloramphenicol | 3157        | 1        |
| Sana 22.11.2017 5.90    | Chloramphenicol | 16278608    | 1        |
| Sanacorp 26.09.19 Ek... | Chloramphenicol | 1903028-01  | 2        |
| Sanacorp/EuRho          | Chloramphenicol | 1704021-02  | 1        |
| Sanacorp                | Chloramphenicol |             | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz        | Charge      | Spektren |
|--------------------|-----------------|-------------|----------|
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 11370711    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 120901902   | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 12248501    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 1308017-02  | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 140704301   | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 1407043-01  | 2        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 1502036-01  | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 15358913    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 16278612    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 1704021-01  | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 17343803    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 18017806    | 2        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 18017809    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 18017814    | 2        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 1903028-02  | 2        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 19226003    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 21001144004 | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 22002986001 | 2        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 220101-04   | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 2201014-01  | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 41/AKD23    | 1        |
| Sanacorp           | Chloramphenicol | 41/AKD24    | 1        |
| Spangro 12.05.2014 | Chloramphenicol | 1308017-01  | 1        |
| Spangro 14.03.2014 | Chloramphenicol | 12248524    | 1        |
| Spangro_22.11.2018 | Chloramphenicol | 17343803    | 1        |
| vdl                | Chloramphenicol | 12248501    | 1        |
| VDL                | Chloramphenicol | 1308017-01  | 1        |
| VDL                | Chloramphenicol | 140743-01   | 1        |

- 219 035 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 980 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloramphenicol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 685             | 0              | 148 446         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 530             | 0              | 173 713         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3122            | 5              | 219 035         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1241 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8401 % (> 99,7442 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20777     | 20777              | 0,00                      | 176,62                          |
| 20787     | 20777              | 7,25                      | 177,94                          |
| 20807     | 20777              | 4,70                      | 177,57                          |
| 20813     | 20777              | 3,68                      | 177,09                          |
| 20815     | 20777              | 3,67                      | 177,15                          |
| 20822     | 20777              | 3,68                      | 176,90                          |
| 21701     | 21701              | 0,00                      | 182,78                          |
| 21752     | 22367              | 13,30                     | 187,08                          |
| 21910     | 22367              | 3,24                      | 182,39                          |
| 21988     | 20777              | 7,17                      | 179,86                          |
| 22367     | 22367              | 0,00                      | 180,43                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Chlorhexidindiacetat                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20989-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetat; Chlorhexidinum aceticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chlorhexidindiacetat    | 11    | 6     | 129   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung             |
|----------------------------|--------------------------------|
| Chlorhexidindihydrochlorid | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 73,58                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142726 | 20989     | 40       | 1402685    |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142727 | 21041     | 40       | 20120711   |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 154389   | 22456     | 60       | 20160309*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438914 | 22900     | 40       | 1704392    |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438914 | 22951     | 40       | 20160309   |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438913 | 23041     | 40       | 20160309*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 154389           | 23042     | 40       | 20160309*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 154389           | 23043     | 40       | 20160309*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438909         | 23044     | 40       | 20160309*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 154389           | 23048     | 40       | 20160309*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 22003198         | 26483     | 40       | 20221123*  |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 22003198         | 26483SI   | 40       | 20221123*  |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 14I08-B02-306223 | 22280     | 60       | 20140922   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 14I08-B02-306223 | 22280SI   | 40       | 20140922   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 22946     | 40       | 20151104   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 22947     | 40       | 20151104   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 22C12-B01-223585 | 26456     | 40       | 20220610   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 22C12-B01-223585 | 26456SI   | 40       | 20220610   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 23A26-B06-230994 | 26816     | 40       | 20230313   |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 23A26-B06-230994 | 26816SI   | 40       | 20230313   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 840 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 291 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 475 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 152610           | 23045                | 40       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 171858           | 23640                | 40       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 21001181         | 25696                | 50       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 22000764         | 26116                | 35       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 23001289         | 26832                | 30       |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 18A17-B02-354548 | 25486                | 40       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438914         | 22951SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 21001181         | 25696SI              | 50       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 22000764         | 26116SI              | 40       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 23001289         | 26832SI              | 30       |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 22947SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Chlorhexidindiacetat | 18A17-B02-354548 | 25486SI              | 40       |

- 173 768 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1091 Spektren von 593 *Apo-Ident*-Kunden aus 137 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 128 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz             | Charge       | Spektren |
|-------------------------|----------------------|--------------|----------|
|                         | Chlorhexidindiacetat | 19122104     | 1        |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 22003123004  | 1        |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 22003123009  | 10       |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 22003123010  | 2        |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 22003123017  | 4        |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 23001289005  | 1        |
|                         | Chlorhexidindiacetat | 23001289008  | 2        |
| AEP                     | Chlorhexidindiacetat | 200004515004 | 1        |
| AEP                     | Chlorhexidindiacetat | 20004515004  | 1        |
| AHD                     | Chlorhexidindiacetat | 17185812     | 1        |
| AHL                     | Chlorhexidindiacetat | 15438903     | 1        |
| Alliance Healthcare     | Chlorhexidindiacetat | 12177510     | 1        |
| Alliance                | Chlorhexidindiacetat | 22003123005  | 1        |
| Anzag                   | Chlorhexidindiacetat | 12177505     | 1        |
| Anzag                   | Chlorhexidindiacetat | 18072404     | 1        |
| Anzag                   | Chlorhexidindiacetat | 70558377     | 1        |
| Bomastus / Alliance ... | Chlorhexidindiacetat | 17185804     | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 10154407     | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 10154417     | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 10154421     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 10154424         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 10154429         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 10154430         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 1072015C         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204401         | 3        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204402         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204405         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204406         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204407         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 11204408         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142702         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142704         | 6        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142704ok       | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142705         | 3        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142709         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142715         | 4        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142720         | 10       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142725         | 6        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142726         | 9        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142727         | 10       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12142734         | 13       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12177502         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12177503         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12177504         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12177505         | 3        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 12177510         | 8        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 123456           | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 1242720          | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 1317021          | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177001         | 6        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177002         | 12       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177007         | 20       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177008         | 4        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177009         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177021         | 15       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177022         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 13177024         | 7        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261003         | 7        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261004         | 2        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261005         | 7        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261007         | 19       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261009         | 15       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261011         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261012         | 10       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15261014         | 27       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438902         | 9        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438903         | 11       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438909         | 5        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438911         | 18       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438913         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438914         | 7        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15438917         | 12       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 1543909          | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 160912CH         | 1        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 17185802         | 3        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 17185803         | 6        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 17185804         | 29       |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 17185805         | 6        |
| Caelo     | Chlorhexidindiacetat | 17185807         | 22       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17185808          | 20       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17185810          | 29       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17185811          | 24       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17185812          | 24       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17188504          | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17325801          | 8        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17325803          | 32       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17325808          | 13       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17325809          | 34       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 17326809          | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 1735801           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 1735803           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 1735809           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 1785808           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 180130CA/17185804 | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 18072403          | 2        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 18072404          | 21       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 1907502           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 190975001         | 22       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 19097501          | 17       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 19097502          | 33       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 19121804          | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 191221001         | 11       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 191221004         | 5        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 19122103          | 4        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 19122104          | 37       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 200004515003      | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 20004515003       | 11       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 20004515004       | 33       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 20004515006       | 13       |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 20004515007       | 7        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 2004515006        | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 2195172           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 2195195           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22003123004       | 8        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22003123005       | 8        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22003123009       | 4        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22003123010       | 2        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22003123017       | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 22C12-B01-223585  | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 23001289008       | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 23012015D         | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 31032014B         | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 70558377          | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 9(191221004)      | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 9113903           | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 9113904           | 2        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | 91139389          | 1        |
| Caelo                   | Chlorhexidindiacetat | AK31122020        | 1        |
| Caeol/ Noweda           | Chlorhexidindiacetat | 15438911          | 1        |
| Caeol/Noweda            | Chlorhexidindiacetat | 19097502          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 18072404          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 19122104          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 15261012          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 18072403          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 220031263004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 12142720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 17185812          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 22003123005       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Chlorhexidindiacetat | 20004515003       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19097501         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19122103         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Chlorhexidindiacetat | 22003123004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 20004515004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chlorhexidindiacetat | 17185810         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chlorhexidindiacetat | 18072404         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 20004515003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 22003123010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Chlorhexidindiacetat | 19097502         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 20004515004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 22003123010      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 190975001        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 191221001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 20004515004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 22003123004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 17185802         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 17185812         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 17325808         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 17325809         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 18072403         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 18072404         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 190975001        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 19097501         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 19097502         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 191221001        | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 191221004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 19122103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 20004515003      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 20004515004      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 20004515007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 22003123005      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 22003123017      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 2203123004       | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Chlorhexidindiacetat | 19097502         | 1        |
| Caesar&loretz,Anzag       | Chlorhexidindiacetat | 12142704         | 1        |
| caesar                    | Chlorhexidindiacetat | 15261014         | 1        |
| Cealo/Phoenix             | Chlorhexidindiacetat | 22003123005      | 1        |
| Cealo                     | Chlorhexidindiacetat | 13177002         | 2        |
| cealo                     | Chlorhexidindiacetat | 17185804         | 1        |
| Cealo                     | Chlorhexidindiacetat | 17325803         | 1        |
| Ceasar & Loretz GmbH      | Chlorhexidindiacetat | 80104278         | 1        |
| Cordes/Noweda             | Chlorhexidindiacetat | 15438914         | 1        |
| Euro OTC                  | Chlorhexidindiacetat | 10154430         | 1        |
| Euro OTC                  | Chlorhexidindiacetat | 15261004         | 1        |
| Euro OTC                  | Chlorhexidindiacetat | 17185810         | 3        |
| Euro OTC                  | Chlorhexidindiacetat | 17325809         | 1        |
| Euro OTC                  | Chlorhexidindiacetat | 1785805          | 1        |
| Fagron                    | Chlorhexidindiacetat | 12E14-N11        | 1        |
| Fagron                    | Chlorhexidindiacetat | 13177008         | 1        |
| Fagron                    | Chlorhexidindiacetat | 13E03-B06        | 1        |
| Fagron                    | Chlorhexidindiacetat | 13E03-B06-287926 | 2        |
| Fagron                    | Chlorhexidindiacetat | 13E03-B06-287929 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 15261009         | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 15438901         | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08        | 2        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 2        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 17185811         | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 17325801         | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 17D25-B04-339937 | 3        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 1-8991-1-01-01   | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | 22C12-B01-223585 | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | A-130037         | 1        |
| Fagron                  | Chlorhexidindiacetat | A-170073         | 1        |
| Fiebig                  | Chlorhexidindiacetat | 15261014         | 1        |
| Fiebig                  | Chlorhexidindiacetat | 17185807         | 1        |
| Fiebig                  | Chlorhexidindiacetat | 17325803         | 1        |
| GEHE                    | Chlorhexidindiacetat | 12142734         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 15261007         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 15261009         | 2        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 15438909         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 17185804         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 17185805         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 17325803         | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 1        |
| Gehe                    | Chlorhexidindiacetat | 22003123017      | 1        |
| Jenne                   | Chlorhexidindiacetat | 17185808         | 1        |
| Jenne                   | Chlorhexidindiacetat | 17185810         | 1        |
| keine Angabe            | Chlorhexidindiacetat | 11204402         | 2        |
| Medichem S.A. ES/Noweda | Chlorhexidindiacetat | 13177007         | 1        |
| Nachprüfung             | Chlorhexidindiacetat | 2082019-9        | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 12142720         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 12142727         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 15438911         | 2        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 17185804         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 17185805         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 17185808         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 17185811         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 17325808         | 2        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 1785803          | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 19097501         | 1        |
| Noweda                  | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 2        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 11204408         | 1        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 12142726         | 1        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 12142734         | 1        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 13177002         | 1        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 15438917         | 1        |
| Phoenix                 | Chlorhexidindiacetat | 191221000        | 1        |
| phönix                  | Chlorhexidindiacetat |                  | 1        |
| phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 15438911         | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 15438917         | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 15J02-B08-322916 | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 17185803         | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 17185804         | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 17325803         | 1        |
| phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 19122104         | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 22003123004      | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 22003123009      | 1        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | 9113916          | 2        |
| Phönix                  | Chlorhexidindiacetat | Retest09113916   | 1        |
| Sanacorp 107            | Chlorhexidindiacetat | 190975001        | 1        |
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat |                  | 1        |
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat | 12142734         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge     | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------|----------|
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat | 17185804   | 1        |
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat | 18072403   | 1        |
| SANACORP                | Chlorhexidindiacetat | 19097502   | 1        |
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat | 191221004  | 1        |
| Sanacorp                | Chlorhexidindiacetat | 7/AKD6     | 1        |
| Shaanxi dasehng Phar... | Chlorhexidindiacetat | 19122104   | 1        |
| Shaanxi Dasheng Phar... | Chlorhexidindiacetat | 17185807   | 1        |
| Shaanxi/Phoenix         | Chlorhexidindiacetat | CAB-180103 | 1        |
| Wepa/Wepa               | Chlorhexidindiacetat | 15438902   | 1        |

- 221 071 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 173 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorhexidindiacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 840             | 0              | 148 291         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 475             | 0              | 173 768         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1078            | 13             | 221 071         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2857 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,7368 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,8084 % (> 98,5335 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20989     | 20989                  | 0,00                         | 180,85                             |
| 21041     | 22456                  | 18,60                        | 180,88                             |
| 22280     | 20989                  | 5,53                         | 185,05                             |
| 22456     | 22456                  | 0,00                         | 182,32                             |
| 22900     | 22900                  | 0,00                         | 184,38                             |
| 22946     | 23044                  | 6,00                         | 183,10                             |
| 22947     | 22456                  | 5,76                         | 182,18                             |
| 22951     | 22900                  | 6,09                         | 184,68                             |
| 23041     | 23041                  | 0,00                         | 184,28                             |
| 23042     | 23042                  | 0,00                         | 184,67                             |
| 23043     | 23043                  | 0,00                         | 185,07                             |
| 23044     | 23044                  | 0,00                         | 184,31                             |
| 23048     | 23048                  | 0,00                         | 183,45                             |
| 26456     | 22456                  | 5,35                         | 184,63                             |
| 26483     | 26483                  | 0,00                         | 181,99                             |
| 26816     | 20989                  | 51,87                        | 178,84                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chlorocresol</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20185-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Chlorocresol            | 4     | 2     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 88,86                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Chlorocresol | 13275106 | 21512     | 60       | 20130828   |
| Caelo     | Chlorocresol | 13275106 | 21513     | 60       | 20130828   |
| Caelo     | Chlorocresol | 163378   | 23357     | 40       | 20170124*  |
| Caelo     | Chlorocresol | 182523   | 24406     | 40       | 20180919*  |
| Caelo     | Chlorocresol | 190837   | 24717     | 40       | 20190508*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

verschiedenen Chargen.

- 148 891 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Chlorocresol | 15114107 | 23411     | 40       |
| Caelo     | Chlorocresol | 181360   | 24050     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 33 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Spektren |
|-----------|--------------|----------|----------|
| Caelo     | Chlorocresol | 10145239 | 3        |
| Caelo     | Chlorocresol | 12111013 | 2        |
| Caelo     | Chlorocresol | 12111017 | 2        |
| Caelo     | Chlorocresol | 13275117 | 1        |
| Caelo     | Chlorocresol | 15114107 | 1        |
| Caelo     | Chlorocresol | 18027101 | 4        |
| Caelo     | Chlorocresol | 18027110 | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Chlorocresol | 18136006    | 6        |
| Caelo                     | Chlorocresol | 20101808    | 1        |
| Caelo                     | Chlorocresol | 2041513     | 1        |
| Caelo                     | Chlorocresol | 23415422    | 1        |
| Caelo                     | Chlorocresol | 4613M-01260 | 1        |
| Caelo                     | Chlorocresol | 7061304     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Chlorocresol | 18136006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Chlorocresol | 18027101    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorocresol | 12111017    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Chlorocresol | 18136006    | 2        |
| Noweda                    | Chlorocresol | 12111017    | 1        |
| Spangropharm              | Chlorocresol |             | 1        |

- 222 129 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorocresol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 33              | 0              | 222 129         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 81,8182 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21512     | 24406              | 15,73                     | 162,46                          |
| 21513     | 24406              | 19,30                     | 166,42                          |
| 23357     | 23357              | 0,00                      | 152,37                          |
| 24406     | 24406              | 0,00                      | 168,91                          |
| 24717     | 24717              | 0,00                      | 155,12                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chlorprothixenhydrochlorid</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24105-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chlorprothixenhydrochlorid; Chlorprothixeni hydrochloridum; Chlorprothixenum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Chlorprothixenhydrochlorid | 2     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung      |                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Promethazinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxepinhydrochlorid     | 35,89                  | –                              |
| Promethazinhydrochlorid | 112,77                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Chlorprothixenhydrochlorid | AP05061117C | 24105     | 40       | 1810394    |
| Euro OTC     | Chlorprothixenhydrochlorid | 2003005     | 25290     | 40       | 20200728*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|--------------|----------------------------|-------------|-----------|----------|
| Audor Pharma | Chlorprothixenhydrochlorid | AP04120418C | 24434     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorprothixenhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24105     | 24105              | 0,00                      | 60,85                           |
| 25290     | 25290              | 0,00                      | 61,93                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Chlortetracyclinhydrochlorid                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20845-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Chlortetracyclini hydrochloridum; Chlortetracyclinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Chlortetracyclinhydrochlorid | 7     | 3     | 88    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Doxycyclinhyclat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Tetracyclinhydrochlorid | 56,92                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-02 | 21241     | 40       | 20111013   |
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015    | 22541     | 40       | 20160510*  |
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002    | 24959     | 40       | 20191107*  |
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026    | 25573     | 40       | 20210104*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011          | 26229     | 40       | 20220704*  |
| Fagron    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12K30-N07        | 20845     | 40       | 1405318    |
| Fagron    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12K30-N07        | 21222     | 40       | 20121210   |
| Fagron    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-307742 | 21877     | 60       | 20141029   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 22975                | 40       |
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 24092                | 40       |
| Fagron    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-329778 | 23571                | 30       |
| Euro OTC  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011          | 26229SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 113 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 659 Spektren von 294 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 87 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
|                         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01       | 1        |
|                         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011-01       | 3        |
| AHD/Euro                | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 2        |
| ALH                     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-320304 | 1        |
| Alliance Healthcare     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12K30-N07        | 1        |
| Anzag/ Euro OT          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-02       | 1        |
| Anzag: 07.09.12 ek:4.01 | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12C16-N01        | 1        |
| Anzag                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 1        |
| apo-ident               | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 2        |
| apomix                  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid |                  | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 2        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-01       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 141200802        | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-02       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 141200803        | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 142008-03        | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-300249 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-303352 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14j08-b07-307100 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 4        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-61       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-318088 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322716 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10B09329778   | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-336332 | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-347439 | 3        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 3        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-03       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803038-01       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 191002-02        | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC13030134       | 1        |
| Caelo                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC15100204       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12C16-N01        | 1        |
| EuRho/ AHD              | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 5        |
| EuRho/ NOWEDA           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-02       | 1        |
| Eurho/Fiebig            | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01       | 1        |
| EuRho/Gehe              | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|--------------|------------------------------|------------------|----------|
| EuRho/Gehe   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01       | 1        |
| Eurho/Phönix | Chlortetracyclinhydrochlorid | 220501101        | 1        |
| EuRho        | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-02       | 1        |
| EuRho        | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 1        |
| EuRho        | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01       | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid |                  | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 10I29-N04        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 6        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 110805102        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-02       | 7        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008/03       | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-01       | 9        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 141200802        | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-02       | 15       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 141200803        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-03       | 5        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16004015-15      | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 160401501        | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 61       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 160401502        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-02       | 3        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16b10-b09-326865 | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-348359 | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-352970 | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037_01       | 4        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 180303701        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 60       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-02       | 3        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-03       | 22       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 190002-02        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 19100002-02      | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 191000201        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01       | 85       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-02       | 25       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 191002-01        | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 200902601        | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01       | 53       |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-02       | 2        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011-01       | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2901009V-03      | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 4612Q-01155      | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 4931439          | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 5113I01155       | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 700156           | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 80218-A          | 1        |
| Euro OTC     | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC15110253       | 1        |
| EURO Pharma  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 1        |
| EUro/AHD     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-02       | 1        |
| euro/gehe    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 1        |
| Euro/Noweda  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 1        |
| EuRo/Phönix  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 160401501        | 1        |
| Euro/Phönix  | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01       | 2        |
| Euro         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-02       | 1        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid |                  | 1        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12C16-N01        | 1        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12H28N09         | 1        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12H28-N09        | 4        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12k30-N07        | 1        |
| Fagron       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12K30-N07        | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 13/11-N07         | 4        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 13K26-N06         | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 13111-N07         | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07         | 4        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-300247  | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-300250  | 8        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-303350  | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-303352  | 7        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08B07307100    | 3        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-307100  | 7        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07-307742  | 4        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01        | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16b10-b09         | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09         | 7        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-318088  | 5        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-320304  | 6        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322715  | 5        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322716  | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-326865  | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-329778  | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-331443  | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16b10-b09-336332  | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-336332  | 10       |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-342410  | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16b10b09347439    | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-348359  | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-351565  | 4        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-352970  | 6        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16b10b09355611    | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01        | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-03        | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01        | 2        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 191002-01         | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 27121306          | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 3918Q-01155       | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 5014M-01155T      | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 700156-B09-347439 | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC11051038        | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC13030134        | 1        |
| Fagron                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC15100204        | 5        |
| Fiebig/EuRho              | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-01        | 1        |
| Fiebig                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-01        | 1        |
| Fiebig                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01        | 1        |
| Fiebig                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-02        | 2        |
| Fiebig                    | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC15100204        | 1        |
| Fragon/Sanacorp           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-352970  | 1        |
| Fuijan/Noweda             | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC17090368        | 1        |
| Fuijan/Noweda             | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC19040113        | 2        |
| Fujan Pharmaceutic        | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01        | 3        |
| Fujang Fukang China       | Chlortetracyclinhydrochlorid | 200902601         | 1        |
| Fujian Fukang Phamaceutic | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011-01        | 1        |
| Fujian Fukang/Phoenix     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2009026-01        | 3        |
| Gehe/Fagro                | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-338800  | 1        |
| GEHE                      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01        | 1        |
| Gehe                      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09         | 2        |
| Gehe                      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322715  | 1        |
| Gehe                      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322716  | 1        |
| Gehe                      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-02        | 1        |
| Geibo/Euro11.06.19        | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01        | 1        |
| Krieger                   | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12C16-No1         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Nachprüfung 2574 | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 1        |
| Nachprüfung      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 12c16-n01        | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-01       | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 160401501        | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-02       | 2        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 2205011-01       | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | EurootcPharma    | 1        |
| Noweda           | Chlortetracyclinhydrochlorid | EuroOTCPharma    | 1        |
| Phoenix          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 110805102        | 1        |
| Phoenix          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-322716 | 1        |
| Phoenix          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 1        |
| Phoenix          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 3407             | 1        |
| Phönix/apo ident | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 1        |
| Phönix/EurHo     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-01       | 1        |
| Phönix/EurHo     | Chlortetracyclinhydrochlorid | 191000201        | 1        |
| Phönix/Euro      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 180303701        | 2        |
| Phönix/EuRo      | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1910002-02       | 1        |
| Phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-02       | 2        |
| Phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-01       | 1        |
| phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09-336332 | 1        |
| Phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037          | 1        |
| Phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1803037-03       | 1        |
| Phönix           | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC17090368       | 1        |
| Sanacop          | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1412008-02       | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1108051-01       | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 14J08-B07        | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 1604015-01       | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 16B10-B09        | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | 180303701        | 1        |
| Sanacorp         | Chlortetracyclinhydrochlorid | FC15100204       | 1        |

- 221 503 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 209 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlortetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 648             | 11             | 221 503         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,3308 % (> 97,8756 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20845     | 20845              | 0,00                      | 57,03                           |
| 21222     | 20845              | 7,56                      | 59,47                           |
| 21241     | 20845              | 10,05                     | 56,98                           |
| 21877     | 22541              | 10,02                     | 64,56                           |
| 22541     | 22541              | 0,00                      | 60,62                           |
| 24959     | 24959              | 0,00                      | 86,48                           |
| 25573     | 25573              | 0,00                      | 75,61                           |
| 26229     | 26229              | 0,00                      | 58,33                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cholesterol</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20446-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterin; Cholesterinum; Cholesterolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cholesterol             | 8     | 4     | 157   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Estriol       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortison | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednison     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Pregnenolon   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Progesteron   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Prasteron | 77,02                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Cholesterol | 160444           | 22461     | 60       | 20160222*  |
| Caelo     | Cholesterol | 16044415         | 23760     | 40       | 1804387    |
| Caelo     | Cholesterol | 21000039004      | 25517     | 40       | 20210127   |
| Caelo     | Cholesterol | 23002121         | 26963     | 40       | 20230922*  |
| Caelo     | Cholesterol | 23002121         | 26963SI   | 20       | 20230922*  |
| Fagron    | Cholesterol | 13F10-B40        | 21219     | 40       | 20131223   |
| Fagron    | Cholesterol | 15J23-B03-325106 | 22971     | 40       | 20151103   |
| Fagron    | Cholesterol | 17E17-B05-339074 | 23937     | 40       | 20170620   |
| Fagron    | Cholesterol | 22D05-B03-220575 | 26160     | 40       | 20220519   |
| Fagron    | Cholesterol | 22D05-B03-220575 | 26160SI   | 20       | 20220519   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Cholesterol | 13148703         | 21310     | 40       |
| Caelo     | Cholesterol | 190549           | 24712     | 40       |
| Caelo     | Cholesterol | 22001179         | 26111     | 40       |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03-331396 | 23522     | 40       |
| Caelo     | Cholesterol | 22001179         | 26111SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 411 Spektren von 148 *Apo-Ident*-Kunden aus 165 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 156 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------|-------------|------------------|----------|
| AHD          | Cholesterol | 2203-B01-229435  | 1        |
|              | Cholesterol | 22j03b01224448   | 1        |
| Anzag/Fargon | Cholesterol | 17K16-B11-352718 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 19J18-B02        | 1        |
|              | Cholesterol | 11242103         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 12155605         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 12248403         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 13056903         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 13148704         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 14027201         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 14122501         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 14208602         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 15028303         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 15301803         | 3        |
| Caelo        | Cholesterol | 15358801         | 5        |
| Caelo        | Cholesterol | 15407101         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 15407102         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 15B09-B02-308259 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 15G31-B05-312376 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 15J23-B03        | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 15J23-B03_329505 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044402         | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044407         | 4        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044408         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044409         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044413         | 4        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044415         | 4        |
| Caelo        | Cholesterol | 16044416         | 6        |
| Caelo        | Cholesterol | 16G05-B03        | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 17K16-B11-343922 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 17K16-B11-345814 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 17K16-B11-348760 | 1        |
| Caelo        | Cholesterol | 17K16-B11-350557 | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 18097102         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 18097202         | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 19054901         | 7        |
| Caelo        | Cholesterol | 19054903         | 6        |
| Caelo        | Cholesterol | 191949001        | 2        |
| Caelo        | Cholesterol | 191949003        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Cholesterol | 19194902         | 4        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19194903         | 2        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19194904         | 9        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19I18-B02        | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19I20-B08        | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19J18-B02-201592 | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 19J18-B01-201136 | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 20G08-B02        | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 20G08-B02-202266 | 3        |
| Caelo                   | Cholesterol | 21000039004      | 2        |
| Caelo                   | Cholesterol | 21000039006      | 4        |
| Caelo                   | Cholesterol | 21000039009      | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 2100039009       | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 21C18-B01-213585 | 2        |
| Caelo                   | Cholesterol | 21F08-B20-215610 | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 22001179004      | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 27212            | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | 32124            | 1        |
| Caelo                   | Cholesterol | B02-2015901      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cholesterol | 18097202         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cholesterol | 19194903         | 2        |
| Ebert-Jacobi            | Cholesterol | 16044408         | 1        |
| Ensbona /Alliance He... | Cholesterol | 17E17-B05-339074 | 3        |
| Euro OTC                | Cholesterol | 13F10-B40-289016 | 1        |
| Fagro/EJ                | Cholesterol | 17K16-B11_348760 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol |                  | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 10B15-N07        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 10H24-N06        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 11A17-N07        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 1213585          | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 12D02-N10        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 12I13-N02        | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 13C25-N12        | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 13F10-B40        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 13F10-B40-289016 | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 13G10-N11        | 3        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14B27-B05        | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14B27-B05-293548 | 3        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14B27-B05-293550 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14G04-B02        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14G04-B02-300830 | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 14G04-B02-300831 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15B09            | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15B09-B02        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15B09-B02-308259 | 4        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15B09-B02-308847 | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05        | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05_316721 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05-312377 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05-312378 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05-314182 | 2        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15G31-B05-316721 | 3        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23-B03        | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23B03320483   | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23-B03-320483 | 5        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23B03322902   | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23-B03-322902 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15j23-B03-325106 | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23B03325106   | 1        |
| Fagron                  | Cholesterol | 15J23-B03-325106 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge             | Spektren |
|-----------|-------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Cholesterol | 15J23B03328249     | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 15J23-B03-328249   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03          | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03-331396   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03-331397   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03-333996   | 3        |
| Fagron    | Cholesterol | 16G05-B03-334366   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 16GB05-B03         | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 17E17-B05          | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 17E17-B05-337588   | 5        |
| Fagron    | Cholesterol | 17E17-B05-339074   | 5        |
| Fagron    | Cholesterol | 17E17-B05-339075   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-343922   | 3        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-343923   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-345814   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-348760   | 4        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-348761   | 3        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-348762   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-349922   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16B11350557     | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-350557   | 6        |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-352718   | 13       |
| Fagron    | Cholesterol | 17K16-B11-355385   | 7        |
| Fagron    | Cholesterol | 17k16-B11-43922    | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 18I03-B06          | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 18I03-B06-353374   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 18I03-B06-355386   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 18I03-B06-356700   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 18J18-B02-201591   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19120B08200506     | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19120-B08-200506   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 19120-B08-200506   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 1920B0B-200561     | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19E20-B02-191413   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19E20-B02-192819   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 19G12-B0313-194214 | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19g12-b13-194214   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19G12-B13-194214   | 8        |
| Fagron    | Cholesterol | 19G12-B13-194216   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08          | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08-196479   | 4        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08-196480   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08-200506   | 6        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08-200559   | 2        |
| Fagron    | Cholesterol | 19I20-B08-200561   | 4        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18-B01-201136   | 5        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18-B02          | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18B02196477     | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18-B02-196477   | 8        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18-B02-201591   | 5        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J18-B02-201592   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19j18-B02          | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19J19-B02-201592   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 19120-B08-196480   | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 2013U-01270        | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 20F25-B99-201594   | 3        |
| Fagron    | Cholesterol | 20G08-0B02-202266  | 1        |
| Fagron    | Cholesterol | 20G08-B02          | 4        |
| Fagron    | Cholesterol | 20G08-B02-201946   | 6        |
| Fagron    | Cholesterol | 20G08-B02-202265   | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-------------------|-------------|-------------------|----------|
| Fargon            | Cholesterol | 20G08-B02-202266  | 9        |
| Fargon            | Cholesterol | 20G08-B02-202266  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 20G08-B02-201946  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 20G08-N02-202265  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 21c18B01213585    | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 21C18B01213585    | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 21C18-B01-213585  | 12       |
| Fargon            | Cholesterol | 21C18-B01-213586  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 21F08-B20         | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 22J03-B01-224448  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 27212             | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 20G08-B02-202266  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 30197             | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 30969             | 2        |
| Fargon            | Cholesterol | 31941             | 2        |
| Fargon            | Cholesterol | 322124            | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 34342             | 4        |
| Fargon            | Cholesterol | 36062             | 2        |
| Fargon            | Cholesterol | 8J28-N10          | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | B02_2022606       | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | B02-1964707       | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | B02-2022606       | 6        |
| Fargon / AHD      | Cholesterol | 16G05-B03-334366  | 1        |
| Fargon/Alliance   | Cholesterol | 21C18-B01-213585  | 2        |
| Fargon/AllianceH. | Cholesterol | 16G05-B03-328689  | 1        |
| Fargon            | Cholesterol | 19G12-B13-194214  | 1        |
| Noweda            | Cholesterol | 15358802          | 1        |
| Noweda            | Cholesterol | 15J23-B03-320483  | 1        |
| Noweda            | Cholesterol | 17K16-B11-343922  | 2        |
| Noweda            | Cholesterol | 19194904          | 3        |
| Phönix/Fargon     | Cholesterol | 17K16-B11-355385  | 1        |
| Phönix            | Cholesterol | 19G-12-B13-194214 | 1        |
| Phönix            | Cholesterol | 1K16-B11-343922   | 1        |

- 221 751 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 144 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholesterol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 409             | 2              | 221 751         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,5134 % (> 98,7835 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21219     | 23760              | 6,71                      | 126,55                          |
| 22461     | 22461              | 0,00                      | 127,64                          |
| 22971     | 22461              | 21,09                     | 126,19                          |
| 23760     | 23760              | 0,00                      | 124,89                          |
| 23937     | 23760              | 22,47                     | 126,47                          |
| 25517     | 22461              | 8,38                      | 125,70                          |
| 26160     | 22461              | 14,86                     | 126,21                          |
| 26963     | 26963              | 0,00                      | 124,07                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cholinchlorid</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22639-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cholinchlorid; Cholinii chloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cholinchlorid           | 6     | 4     | 0     |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ammoniumchlorid         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Betain-Monohydrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methacholiniumchlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 111,55                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Cholinchlorid | 162092   | 22639     | 40       | 20160801*  |
| Caelo     | Cholinchlorid | 14273819 | 22663     | 40       | 20141002   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Cholinchlorid | 14273819         | 22734     | 40       | 20141002   |
| Caelo     | Cholinchlorid | 16209209         | 23582     | 40       | 20160801   |
| Caelo     | Cholinchlorid | 20001839         | 25557     | 40       | 20200721*  |
| Caelo     | Cholinchlorid | 21002730         | 25853     | 50       | 20210908*  |
| Fagron    | Cholinchlorid | 23C20-B09-230712 | 26918     | 40       | 20230424   |
| Fagron    | Cholinchlorid | 23C20-B09-230712 | 26918SI   | 20       | 20230424   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 821 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Cholinchlorid | 172053   | 23618     | 40       |
| Caelo     | Cholinchlorid | 181082   | 24264     | 40       |
| Caelo     | Cholinchlorid | 20003488 | 25662     | 40       |
| Caelo     | Cholinchlorid | 22000199 | 25990     | 40       |
| Caelo     | Cholinchlorid | 22000199 | 25990SI   | 10       |

- 174 073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 148 821         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22639     | 22639              | 0,00                      | 141,71                          |
| 22663     | 25853              | 18,16                     | 140,33                          |
| 22734     | 25853              | 17,54                     | 139,61                          |
| 23582     | 22639              | 10,84                     | 139,60                          |
| 25557     | 25557              | 0,00                      | 151,22                          |
| 25853     | 25853              | 0,00                      | 142,93                          |
| 26918     | 25853              | 10,82                     | 141,43                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cholinhydrogentartrat</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20719-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hyrogenotartras; Cholinium bitartaricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cholinhydrogentartrat   | 7     | 6     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 150,18                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1603044    | 22549     | 40       | 20160429*  |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1607020    | 22689     | 40       | 20160808*  |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1603044-01 | 23010     | 40       | 20160429   |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1603044-01 | 23101     | 40       | 20160429   |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1702005    | 23130     | 40       | 20170307*  |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1901053    | 24484     | 40       | 20190228*  |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1910013    | 24922     | 40       | 20191107*  |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 2009020    | 25419     | 40       | 20200925*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1707023 | 23610     | 40       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1711022 | 23903     | 40       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 1802008 | 23958     | 40       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 2006031 | 25303     | 40       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 2101036 | 25567     | 40       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 2110006 | 25872     | 50       |
| Euro OTC  | Cholinhydrogentartrat | 2110006 | 25872SI   | 10       |

- 173 983 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz              | Charge     | Spektren |
|----------------|-----------------------|------------|----------|
| Anzag/ Euro OT | Cholinhydrogentartrat | 1910013-01 | 1        |
| Euro OTC       | Cholinhydrogentartrat | 1309023-01 | 2        |
| Euro OTC       | Cholinhydrogentartrat | 1603044-01 | 1        |
| Euro OTC       | Cholinhydrogentartrat | 1607020-01 | 2        |
| Euro OTC       | Cholinhydrogentartrat | 1707023-01 | 1        |
| Euro OTC       | Cholinhydrogentartrat | 1711022-01 | 1        |

- 222 154 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 302 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 260             | 0              | 173 983         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 8               | 0              | 222 154         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22549     | 22549                  | 0,00                         | 267,07                             |
| 22689     | 22689                  | 0,00                         | 269,57                             |
| 23010     | 22549                  | 5,14                         | 269,81                             |
| 23101     | 22549                  | 5,15                         | 268,57                             |
| 23130     | 23130                  | 0,00                         | 286,70                             |
| 24484     | 24484                  | 0,00                         | 275,26                             |
| 24922     | 24922                  | 0,00                         | 278,24                             |
| 25419     | 25419                  | 0,00                         | 280,74                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Chondroitinsulfat-Natrium</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24283-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Chondroitinsulfat-Natrium

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Chondroitinsulfat-Natrium | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 59,44                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz                  | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|---------------------------|----------------|-----------|----------|------------|
| Yino Pharma | Chondroitinsulfat-Natrium | YN010511806006 | 24284     | 40       | 20180912*  |
| Yino Pharma | Chondroitinsulfat-Natrium | YN010511805005 | 24285     | 40       | 20180912*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz                  | Charge         | Proben-ID | Spektren |
|-------------|---------------------------|----------------|-----------|----------|
| Yino Pharma | Chondroitinsulfat-Natrium | YN010511806007 | 24283     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chondroitinsulfat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24284     | 24284              | 0,00                      | 75,82                           |
| 24285     | 24285              | 0,00                      | 70,59                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ciclopirox-Olamin</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20601-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Ciclopirox olaminum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ciclopirox-Olamin       | 10    | 4     | 94    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 97,34                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343209         | 21298     | 40       | AR-15-FG-016214-01 |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14147406         | 21655     | 60       | AR-15-FG-014857-01 |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14147406         | 21655SI   | 60       | AR-15-FG-014857-01 |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378809         | 21991     | 60       | 20150227           |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378809         | 21991SI   | 60       | 20150227           |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364408         | 23011     | 40       | 20151201           |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364408         | 23011SI   | 40       | 20151201           |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 22001499003      | 26233     | 40       | 20220627           |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 22001499003      | 26233SI   | 40       | 20220627           |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 13A16-N04        | 21218     | 40       | 20130117           |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 14F13-B03-302340 | 21964     | 60       | 1608170            |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 14F13-B03-302340 | 21964SI   | 60       | 1608170            |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-324884 | 22969     | 40       | 20160907           |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-324884 | 23108     | 40       | 20160907           |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 20B24-F02-370988 | 25481     | 40       | 2102412            |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 20B24-F02-370988 | 25481SI   | 40       | 2102412            |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 21B03-B08-210563 | 25839     | 50       | 20210331           |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 21B03-B08-210563 | 25839SI   | 70       | 20210331           |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 880 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 251 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 182102           | 24280                | 40       |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 22003201         | 26507                | 40       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 14E21-M04        | 21594                | 60       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 22A11-B03-215669 | 26176                | 40       |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 22003201         | 26507SI              | 40       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 14E21-M04        | 21594SI              | 60       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-324884 | 22969SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-324884 | 23108SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Ciclopirox-Olamin | 22A11-B03-215669 | 26176SI              | 40       |

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 382 Spektren von 162 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 94 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 22003201002      | 1        |
|           | Ciclopirox-Olamin | 22003201004      | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 12040911         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 12040906         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 12040911         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 12B22-N03        | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343            | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343201         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343203         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343208         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 13343209         | 3        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14147402         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14147405         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14275801         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14275802         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378801         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378802         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378803         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378804         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378805         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378806         | 5        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378809         | 3        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 14378810         | 9        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15018802         | 3        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15018803         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15304407         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364402         | 6        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364404         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364405         | 5        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364407         | 6        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364408         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364409         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364412         | 5        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364414         | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 15364416         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-330862 | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-337355 | 3        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118801         | 5        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118802         | 3        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118806         | 11       |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118807         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118808         | 7        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17118811         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17307402         | 10       |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17307403         | 4        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17307405         | 6        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 173074055727     | 1        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17307408         | 2        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 17307410         | 8        |
| Caelo     | Ciclopirox-Olamin | 1810201          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz          | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 182102002        | 30       |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 182102003        | 6        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 182102004        | 3        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 182102007        | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210201         | 16       |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210202         | 4        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210203         | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210204         | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210205         | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210209         | 5        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18210210         | 14       |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 18212003         | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 1850000758       | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032002      | 5        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032003      | 3        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032007      | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032008      | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032010      | 5        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032012      | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032015      | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21000032016      | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 2100032010       | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 21B03-B08-210563 | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22001499003      | 4        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22001499004      | 4        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22001499009      | 1        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22001499011      | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22003201002      | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 22003201004      | 2        |
| Caelo                     | Ciclopirox-Olamin | 3200003          | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 171188007        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ciclopirox-Olamin | 18210205         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ciclopirox-Olamin | 21000032007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Ciclopirox-Olamin | 182102002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Ciclopirox-Olamin | 21000032007      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 17307405         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 17307407         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 17307410         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 182102002        | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 182102003        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 18210201         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 18210205         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 18210210         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032010      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 21000032016      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 22001499004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 22003201002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ciclopirox-Olamin | 22003201004      | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...   | Ciclopirox-Olamin | 18210205         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Ciclopirox-Olamin | 17307408         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Ciclopirox-Olamin | 182102002        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Ciclopirox-Olamin | 182102003        | 1        |
| Cealo                     | Ciclopirox-Olamin | 14147403         | 2        |
| Euro OTC                  | Ciclopirox-Olamin | 14378811         | 2        |
| Euro OTC                  | Ciclopirox-Olamin | 17118806         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz          | Charge           | Spektren |
|---------------|-------------------|------------------|----------|
| Euro OTC      | Ciclopirox-Olamin | 1718806          | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 10L09-N03        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 11h03-n02        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 12G12-N09        | 2        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 13A16-N04        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 14378806         | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 14E21-M05        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 14F13-B03        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 14F13-B03-302339 | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02        | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-335198 | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 16G26-B02-348603 | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 19A21-B02-362290 | 2        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 20B24_F02_368880 | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 20B24-F02-372655 | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | 21B03B08210563   | 1        |
| Fagron        | Ciclopirox-Olamin | A160013          | 1        |
| Fagron/Phönix | Ciclopirox-Olamin | 21B03B08210563   | 1        |
| Gehe          | Ciclopirox-Olamin | 14E21-M04        | 1        |
| Gehe          | Ciclopirox-Olamin | 14F13-B03-302339 | 1        |
| GEHE          | Ciclopirox-Olamin | 15364405         | 1        |
| Gehe          | Ciclopirox-Olamin | 17118808         | 1        |
| Noweda        | Ciclopirox-Olamin | 12040911         | 1        |
| Noweda        | Ciclopirox-Olamin | 12B22-N03        | 1        |
| Noweda        | Ciclopirox-Olamin | 17307404         | 1        |
| Noweda        | Ciclopirox-Olamin | 182102003        | 1        |
| Noweda        | Ciclopirox-Olamin | 18210204         | 1        |
| Pharmachem    | Ciclopirox-Olamin | 17118808         | 1        |
| Phoenix       | Ciclopirox-Olamin | 15364412         | 1        |
| Phönix        | Ciclopirox-Olamin | 13A16-N04        | 1        |
| Phönix        | Ciclopirox-Olamin | 17307410         | 1        |
| Phönix        | Ciclopirox-Olamin | 18210209         | 1        |
| Phönix        | Ciclopirox-Olamin | 18210210         | 2        |
| phönix        | Ciclopirox-Olamin | 21000032016      | 1        |
| Sanacorp      | Ciclopirox-Olamin | 17118806         | 1        |
| Sanacorp      | Ciclopirox-Olamin | 19A21-B02-362290 | 1        |

- 221 780 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 208 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclopirox-Olamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 880             | 0              | 148 251         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 173 843         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 378             | 4              | 221 780         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,3182 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,9529 % (> 98,1675 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21218     | 21964              | 6,88                      | 186,04                          |
| 21298     | 21298              | 0,00                      | 162,56                          |
| 21655     | 21655              | 0,00                      | 170,47                          |
| 21964     | 21964              | 0,00                      | 189,29                          |
| 21991     | 21298              | 7,91                      | 163,22                          |
| 22969     | 21964              | 7,51                      | 183,79                          |
| 23011     | 21298              | 6,82                      | 155,63                          |
| 23108     | 21964              | 6,67                      | 185,08                          |
| 25481     | 25481              | 0,00                      | 145,67                          |
| 25839     | 21655              | 69,23                     | 166,20                          |
| 26233     | 21964              | 23,33                     | 180,27                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ciclosporin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20941-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ciclosporin             | 7     | 7     | 118   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                       | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| Tacrolimus-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 103,68                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ciclosporin | 13148604  | 21474     | 60       | 1412541    |
| Caelo     | Ciclosporin | 13148604  | 21475     | 60       | 20130613   |
| Caelo     | Ciclosporin | 173327    | 24401     | 35       | 20180111*  |
| Caelo     | Ciclosporin | 192538    | 25200     | 40       | 20191107*  |
| Euro OTC  | Ciclosporin | 2002031   | 25356     | 40       | 20200825*  |
| Fagron    | Ciclosporin | 13D26-N07 | 20941     | 40       | 1402057    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ciclosporin | 13D26-N07        | 21671     | 42       | 1508429    |
| Fagron    | Ciclosporin | 18G30_B04-354759 | 24441     | 40       | 20181115   |
| Fagron    | Ciclosporin | 20B13-F03-368652 | 25182     | 40       | 20200313   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 397 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 734 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 343 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Ciclosporin | 12317707         | 21082              | 30       |
| Caelo     | Ciclosporin | 15278907         | 22966              | 40       |
| Caelo     | Ciclosporin | 171583           | 23669              | 40       |
| Euro OTC  | Ciclosporin | 2209015          | 26342              | 40       |
| Euro OTC  | Ciclosporin | 2304018          | 26772              | 40       |
| Fagron    | Ciclosporin | 16C09-B02-325955 | 23521              | 30       |
| Fagron    | Ciclosporin | 23C01-B04-228703 | 26667              | 40       |
| Caelo     | Ciclosporin | 173327           | 24401 <sup>†</sup> | 5        |
| Euro OTC  | Ciclosporin | 2209015          | 26342SI            | 20       |
| Euro OTC  | Ciclosporin | 2304018          | 26772SI            | 20       |
| Fagron    | Ciclosporin | 13D26-N07        | 21671 <sup>†</sup> | 18       |
| Fagron    | Ciclosporin | 23C01-B04-228703 | 26667SI            | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 900 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 416 Spektren von 156 *Apo-Ident*-Kunden aus 125 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 118 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------|-------------|------------------|----------|
| Audor Pharma | Ciclosporin | 22003878002      | 10       |
|              | Ciclosporin | 23C01-B04-228702 | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | AP170802HBC      | 2        |
|              | Ciclosporin | 1(192538002)     | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 12165602         | 3        |
| Caelo        | Ciclosporin | 12165603         | 2        |
| Caelo        | Ciclosporin | 12317702         | 2        |
| Caelo        | Ciclosporin | 12317703         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 12317707         | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13031303         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13031801         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13148604         | 2        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13148606         | 6        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13346803         | 3        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13346808         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13A28-N04        | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 13D26-N07        | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 14199104         | 3        |
| Caelo        | Ciclosporin | 14A15-No1        | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15049703         | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278901         | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278902         | 2        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278903         | 3        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278904         | 5        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278910         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278913         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15278916         | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 15D23-B05-308853 | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 17158303         | 7        |
| Caelo        | Ciclosporin | 17158306         | 4        |
| Caelo        | Ciclosporin | 17158309         | 5        |
| Caelo        | Ciclosporin | 17332702         | 6        |
| Caelo        | Ciclosporin | 17332703         | 3        |
| Caelo        | Ciclosporin | 1733702          | 1        |
| Caelo        | Ciclosporin | 18041817         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Ciclosporin | 18136101         | 8        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 18136104         | 14       |
| Caelo                   | Ciclosporin | 18136108         | 5        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19011301         | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055803         | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055804         | 18       |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055805         | 14       |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055807         | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055808         | 2        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055809         | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 19055810         | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 192538002        | 9        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 192538004        | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 192538005        | 4        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 192538007        | 6        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 20E08-F06-371274 | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21000144001      | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21000144002      | 12       |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21000144010      | 6        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21000144012      | 4        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21000144013      | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 2100144012       | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 21A25-F02-376839 | 1        |
| Caelo                   | Ciclosporin | 29689114C22B02   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ciclosporin | 19055805         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ciclosporin | 21000144010      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ciclosporin | 192538002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ciclosporin | 192538002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ciclosporin | 21000144002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 17332702         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 18136104         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 19055804         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 19055805         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 192538002        | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 192538007        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000144002      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000144004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000144010      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000144011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000144012      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | 21000941001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ciclosporin | F06-3712702      | 1        |
| Caesar & Loretz         | Ciclosporin | 17158306         | 1        |
| Concord Biotech Ltd.... | Ciclosporin | 14G22-B02-296891 | 1        |
| Euro OTC                | Ciclosporin | 256866           | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 10J18-N06        | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 1103531          | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 11K17-N13        | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 12E31-N02        | 7        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13414038         | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13417083         | 2        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13420003         | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13420023         | 3        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13420107         | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13421135         | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13A28-n04        | 1        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13A28-N04        | 4        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13B19N02         | 2        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13B19-N02        | 4        |
| Fagron                  | Ciclosporin | 13d026N07        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz    | Charge            | Spektren |
|----------------------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron               | Ciclosporin | 13D26-N07         | 10       |
| Fagron               | Ciclosporin | 13H19_N09         | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 13H19-N09         | 4        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14/18-B02-300180  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14718-b02-300180  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14a15-n01         | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14A15-N01         | 3        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14g22-b02-296891  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 14G22-B02-296891  | 5        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15D23-B05         | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15D23-B05-307217  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15D23-B05-308853  | 7        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15F29-B14         | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15f29-b14-316270  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15F29B14316270    | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15F29-B14-316270  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15F29-B14-321791  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 15f29-b14-325654  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 16121401          | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18136104          | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18A18-B07-344620  | 3        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18A18-B07-344621  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18A18-B07-344622  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18A18-B07-349163  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04         | 3        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04-0001    | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04-354758  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04-354759  | 4        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04-3568304 | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 18G30-B04-358809  | 3        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20B13-F03         | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20B13-F03-368653  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20E08-F06-3124    | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20E08-F06-371272  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20E08-F06-371273  | 7        |
| Fagron               | Ciclosporin | 20E08-F06-371275  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21A25-F02-376839  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21J12-B19-216847  | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21J12-B19-217253  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21K15-B05-215789  | 3        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21K15-B05-216970  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21L14-B02-219484  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 21L14-B02-221862  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 23C01-B04-226120  | 2        |
| Fagron               | Ciclosporin | 25051302          | 1        |
| Fagron               | Ciclosporin | 59865-13-3        | 1        |
| Fargon/Gehe          | Ciclosporin | 18A18-B07-344620  | 1        |
| Fargon               | Ciclosporin | 13D26-No7         | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 17158303          | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 17158306          | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 17332702          | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 17332703          | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 18136101          | 1        |
| Gehe                 | Ciclosporin | 18136104          | 1        |
| Medisca/Ortscheidt   | Ciclosporin |                   | 1        |
| Noweda               | Ciclosporin | 23C01-B04-231019  | 1        |
| Ortscheid 21.10.2021 | Ciclosporin |                   | 1        |
| Phoenix              | Ciclosporin | 17158303          | 1        |
| Phoenix              | Ciclosporin | 20B13-F03-368653  | 1        |
| Phönix               | Ciclosporin | 13D26-N07         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge    | Spektren |
|-----------|-------------|-----------|----------|
| VDL       | Ciclosporin | 13D26-N07 | 1        |

- 221 746 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 186 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclosporin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 397             | 0              | 148 734         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 343             | 0              | 173 900         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 414             | 2              | 221 746         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4887 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2507 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,5192 % (> 98,7981 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20941     | 20941              | 0,00                      | 120,84                          |
| 21474     | 21474              | 0,00                      | 130,24                          |
| 21475     | 21474              | 2,89                      | 130,12                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 21671            | 21671                          | 0,00                                 | 122,59                                     |
| 24401            | 24401                          | 0,00                                 | 129,70                                     |
| 24441            | 21474                          | 16,07                                | 129,09                                     |
| 25182            | 20941                          | 13,31                                | 123,34                                     |
| 25200            | 25200                          | 0,00                                 | 128,44                                     |
| 25356            | 25356                          | 0,00                                 | 115,62                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ciprofloxacinhydrochlorid</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20945-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Ciprofloxacinhydrochlorid | 6     | 3     | 13    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ofloxacin                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat       | 121,01                 | –                              |
| ⋮                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Chininhydrochlorid       | >50                    | 146,56                         |
| Natriumcitrat            | >50                    | 216,40                         |
| Methoxsalen              | >50                    | 239,61                         |
| Capsaicin                | >50                    | 302,71                         |
| Pyridoxal-5-phosphat     | >50                    | 327,44                         |
| Oxybutyninhydrochlorid   | >50                    | 349,29                         |
| Prednicarbat             | >50                    | 386,21                         |
| Levocarnitin             | >50                    | 392,20                         |
| Heparin-Natrium          | >50                    | 402,77                         |
| Cyproteronacetat         | >50                    | 475,44                         |
| Tetracain                | >50                    | 693,60                         |
| Triclosan                | >50                    | 776,56                         |
| Amitriptylinhydrochlorid | >50                    | 931,02                         |
| Alfatradiol              | >50                    | 1053,68                        |
| Norethisteronacetat      | >50                    | 1224,76                        |
| Valin                    | >50                    | 1309,07                        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Saccharose   | >50                    | 1394,28                        |
| Amifampridin | >50                    | 1832,38                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 12B08-N03        | 20945     | 40       | 1401421    |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14B25-B02        | 21254     | 40       | 20140324   |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 16B17-B05-341882 | 23938     | 40       | 20160302   |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 18F27-B01-353346 | 24581     | 40       | 20180814   |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 20G01-F04-373719 | 25719     | 50       | 20200924   |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 21J08-B07-215636 | 26330     | 40       | 20220315   |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 21J08-B07-215636 | 26330SI   | 20       | 20220315   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 861 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 15D07-B01-312864 | 22755     | 40       |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 17K09-B02-345976 | 23991     | 40       |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 23F23-B08-228691 | 26898     | 40       |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 15D07-B01-312864 | 23568     | 40       |
| Fagron    | Ciprofloxacinhydrochlorid | 23F23-B08-228691 | 26898SI   | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz                  | Charge            | Spektren |
|--------------|---------------------------|-------------------|----------|
|              | Ciprofloxacinhydrochlorid | 21J08-B07-223799  | 1        |
| Caelo        | Ciprofloxacinhydrochlorid | 16B17-B05-324218  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14/15-B08-303363  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14B25-B02-291783  | 2        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14B25-B02-291-783 | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14I15-B08         | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14I15-B08-303363  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 14I15-B08         | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 15D07-B01-312864  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 17K09-B02-345976  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | 18F27-B01-363555  | 1        |
| Fagron       | Ciprofloxacinhydrochlorid | CI0A003           | 1        |
| Fagron/Anzag | Ciprofloxacinhydrochlorid | F04-3737109       | 1        |

- 222 148 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 295 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheid-

bar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciprofloxacinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 148 861         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 0              | 222 148         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20945     | 20945              | 0,00                      | 207,52                          |
| 21254     | 20945              | 13,37                     | 203,28                          |
| 23938     | 20945              | 36,13                     | 195,14                          |
| 24581     | 20945              | 21,10                     | 199,92                          |
| 25719     | 20945              | 32,20                     | 197,53                          |
| 26330     | 20945              | 25,59                     | 200,20                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Citronensäure</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20019-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Citronensäure; Acidum citricum; Acidum citricum anhydricum; Citronensäure, wasserfrei

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Citronensäure           | 8     | 23    | 628   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Citronensäure-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tranexamsäure            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | 93,16                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Citronensäure | 11380204 | 20682     | 40       | 20120127   |
| Caelo     | Citronensäure | 12043112 | 20683     | 40       | 20120229   |
| Caelo     | Citronensäure | 13396502 | 21455     | 60       | 20140110   |
| Caelo     | Citronensäure | 13243213 | 21487     | 40       | 20130821   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Citronensäure | 160386    | 22463     | 60       | 20160315*  |
| Caelo     | Citronensäure | 22002250  | 26350     | 40       | 20220912*  |
| Caelo     | Citronensäure | 22002250  | 26350SI   | 20       | 20220912*  |
| Fagron    | Citronensäure | 12F18-N03 | 20706     | 40       | 20120628   |
| Fagron    | Citronensäure | 13G24-N13 | 20913     | 40       | 20130827   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1090 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 160387 | 22478     | 60       |
| Caelo     | Citronensäure | 162086 | 22620     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 162154 | 22622     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 171627 | 23303     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 171626 | 23421     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 180976 | 24034     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 181292 | 24232     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 183121 | 24366     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 183071 | 24367     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 192036 | 24740     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 192073           | 24744     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543         | 25631     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544         | 25635     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657         | 25855     | 50       |
| Caelo     | Citronensäure | 22000645         | 26122     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 22002309         | 26358     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 23002104         | 26946     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 23002107         | 26955     | 40       |
| Euro OTC  | Citronensäure | 2112002          | 25947     | 40       |
| Euro OTC  | Citronensäure | 2301021          | 26510     | 40       |
| Euro OTC  | Citronensäure | 2310005          | 27007     | 40       |
| Fagron    | Citronensäure | 21F11-B04-213849 | 26146     | 40       |
| Fagron    | Citronensäure | 23C01-B01-228324 | 26828     | 30       |
| Caelo     | Citronensäure | 171626           | 23648     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 171627           | 23677     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure | 22000645         | 26122SI   | 20       |
| Caelo     | Citronensäure | 22002309         | 26358SI   | 20       |
| Euro OTC  | Citronensäure | 2112002          | 25947SI   | 10       |
| Fagron    | Citronensäure | 21F11-B04-213849 | 26146SI   | 20       |

- 173 153 Spektren aus insgesamt 3444 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4118 Spektren von 1135 *Apo-Ident*-Kunden aus 647 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 623 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
|           | Citronensäure | 12345            | 1        |
|           | Citronensäure | 13K18-B34-291523 | 1        |
|           | Citronensäure | 2000645001       | 1        |
|           | Citronensäure | 21000544002      | 1        |
|           | Citronensäure | 21002657002      | 1        |
|           | Citronensäure | 21002657003      | 1        |
|           | Citronensäure | 21002657015      | 4        |
|           | Citronensäure | 21002657017      | 1        |
|           | Citronensäure | 2112002-03       | 1        |
|           | Citronensäure | 220000645004     | 1        |
|           | Citronensäure | 22000645001      | 1        |
|           | Citronensäure | 22000645005      | 1        |
|           | Citronensäure | 22000645011      | 1        |
|           | Citronensäure | 220021564        | 1        |
|           | Citronensäure | 22002309001      | 1        |
|           | Citronensäure | 22I05-B07-225242 | 1        |
|           | Citronensäure | 2301021-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------------|----------|
|                            | Citronensäure | 23568            | 1        |
|                            | Citronensäure | 6491041          | 1        |
| 092522438                  | Citronensäure | 22000645001      | 2        |
| 12.12.2016 Phoenix 4,59EUR | Citronensäure | 15088008         | 1        |
| A.H. 08.06.13 ek: 6,92EUR  | Citronensäure | 13050604         | 1        |
| AHD                        | Citronensäure | 13050607         | 1        |
| AHD                        | Citronensäure | 13396502         | 1        |
| AHD                        | Citronensäure | 15063218         | 1        |
| AHD                        | Citronensäure | 17329511         | 2        |
| AHD                        | Citronensäure | 20000886003      | 1        |
| AHD                        | Citronensäure | 21002657003      | 1        |
| ALH                        | Citronensäure | L1508013-01      | 1        |
| Alliance Health 03.0...    | Citronensäure | 13K18-B34        | 1        |
| Alliance Healthcare        | Citronensäure | 12043123         | 1        |
| ALLIANCE HEALTHCARE        | Citronensäure | 19003185         | 1        |
| Anzag                      | Citronensäure | 10049712         | 1        |
| Anzag                      | Citronensäure | 10049713         | 1        |
| anzag                      | Citronensäure | 13175409         | 1        |
| Anzag                      | Citronensäure | 192073009        | 2        |
| Anzag                      | Citronensäure | 21002657017      | 1        |
| Anzag                      | Citronensäure | 6494061          | 1        |
| apomix                     | Citronensäure | 16208612         | 2        |
| Apotheke                   | Citronensäure | 21000543005      | 1        |
| Audor Pharma               | Citronensäure | PA201            | 1        |
| Beyvers                    | Citronensäure | 16038606         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 12250004-3-0     | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 13396502         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 17162601         | 2        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 17162602         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 18097060         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 20002872         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 21004820         | 1        |
| Bombastus                  | Citronensäure | 272757           | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure |                  | 8        |
| Caelo                      | Citronensäure | 10049716         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1015U-01024      | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 10182420         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1044905          | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1072015B         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11066806         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11159801         | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11159817         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11159821         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11159824         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11178303         | 5        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11189817         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11380204         | 5        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11380208         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11380213         | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11380215         | 3        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11380217         | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1150817/16208614 | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1155609          | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1172673          | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1175409          | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure | 1181765          | 2        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11C24-N02        | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11C24-N03        | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11K07-N01        | 1        |
| Caelo                      | Citronensäure | 11K11-N02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge              | Spektren |
|-----------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 12043105            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043110            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043112            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043113            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043118            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043119            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043120            | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043123            | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 12043124            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156801            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156803            | 8        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156804            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156811            | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 12156812            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156818            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156822            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156823            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156824            | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156827            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156830            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12156832            | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 121568704           | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12175708            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 12175711            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12175716            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 12175717            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12175718            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1218A-01024         | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 1230616             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12345               | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12353613            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 12B01-N01           | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 13011801            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13031502            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050601            | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050604            | 13       |
| Caelo     | Citronensäure | 13050606            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050607            | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050610            | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050611            | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050613            | 18       |
| Caelo     | Citronensäure | 13050614            | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050617            | 12       |
| Caelo     | Citronensäure | 13050618            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050621            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050622            | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050623            | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050623-3376319052 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13050624            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1305601             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13061502            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1306911             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 130-7612            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13157404            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175402            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175403            | 14       |
| Caelo     | Citronensäure | 13175404            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175405            | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175406            | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175409            | 20       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 13175410             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175411             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 13175414             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13175426             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243005             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243201             | 17       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243202             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243208             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243210             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243213             | 21       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243214             | 15       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243216             | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 13243217             | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243218             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243219             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243220             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243221             | 8        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243222             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243224             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243225             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13243229             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 133243218            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13396502             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13396504             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13396505             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 13396506             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13396515             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 1380208              | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1396505              | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13A04-N04            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13D29-N02            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13G24N13             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 13G24-N13            | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34-288371TEST | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34-288372     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34-291520     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34-291522     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 13K18-B34-291523     | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 14041506             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14071501             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14162701             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14186301             | 23       |
| Caelo     | Citronensäure | 14186302             | 14       |
| Caelo     | Citronensäure | 14186312             | 16       |
| Caelo     | Citronensäure | 14186313             | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 14186314             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 1418E-01024          | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14E06-B07            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14G04-B09            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14G04-B09-293874     | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 14G04-B09-293876     | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 14G04B09293877       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 14K05-B04-302815     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1501-B06-324348      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15044901             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 15044902             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 15044903             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 15044904             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 15044905             | 10       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 15063003             | 26       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063003-20160615Ma1 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063006             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 150632               | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063202             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063203             | 15       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063204             | 14       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063205             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063206             | 23       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063211             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063213             | 27       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063214             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 15063217             | 12       |
| Caelo     | Citronensäure | 15063218             | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 15087510             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15087902             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 15087903             | 19       |
| Caelo     | Citronensäure | 15087904             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15088008             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 15088016             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 15088017             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 15091401             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15124202             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15124301             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 15124303             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1516Q-01024          | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15185320             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15214301             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 15G16-B01-330449     | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 15G16-B01-330450     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 16004701             | 21       |
| Caelo     | Citronensäure | 16004702             | 28       |
| Caelo     | Citronensäure | 16004705             | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 16004706             | 23       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038602             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038603             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038604             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038606             | 24       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038607             | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038608             | 14       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038613             | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038614             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038617             | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038621             | 19       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038622             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038701             | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038704             | 12       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038707             | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 16038708             | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038709             | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038710             | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038712             | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 16038713             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 160607AC             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 160614               | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1606141              | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 160808/3             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 16088607             | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1620610              | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 16206813             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 16208605         | 16       |
| Caelo     | Citronensäure | 162086055525     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 16208606         | 31       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208607         | 33       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208608         | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 16208610         | 14       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208612         | 25       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208613         | 13       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208614         | 55       |
| Caelo     | Citronensäure | 16208615         | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 162088606        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 162154           | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 16215403         | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 16215405         | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 16215408         | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 16215409         | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 170607C/16208605 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17071301         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17161601         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17162601         | 34       |
| Caelo     | Citronensäure | 17162602         | 29       |
| Caelo     | Citronensäure | 17162603         | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 17162604         | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 1716262601       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17162701         | 32       |
| Caelo     | Citronensäure | 17162702         | 12       |
| Caelo     | Citronensäure | 17162706         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 1716271          | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 171652601        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 173295002        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17329502         | 20       |
| Caelo     | Citronensäure | 17329503         | 8        |
| Caelo     | Citronensäure | 17329504         | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 17329511         | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 17329512         | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 17329513         | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 177162601        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17E15-B04-335435 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 17E15-B04-339371 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 180257004        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18025701         | 48       |
| Caelo     | Citronensäure | 18025702         | 54       |
| Caelo     | Citronensäure | 18025704         | 22       |
| Caelo     | Citronensäure | 180257045617     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18025801         | 30       |
| Caelo     | Citronensäure | 18025802         | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 180297609        | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18091409         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18097202         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18097601         | 48       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097602         | 15       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097603         | 25       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097604         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18097606         | 18       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097607         | 21       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097609         | 33       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097610         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18097611         | 22       |
| Caelo     | Citronensäure | 18097615         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 18111704         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Citronensäure   | 1812104             | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 1812905             | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18129204            | 3               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18129205            | 37              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18129206            | 4               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18129207            | 5               |
| Caelo            | Citronensäure   | 183006905           | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18304909            | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306902            | 34              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306903            | 27              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306905            | 48              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306905P-190531-4  | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306906            | 50              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306908            | 9               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306909            | 39              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306911            | 64              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306913            | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 183069606           | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18306999            | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18307101            | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18307102            | 12              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18307104            | 17              |
| Caelo            | Citronensäure   | 1831209             | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18312102            | 3               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18312103            | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18312104            | 18              |
| Caelo            | Citronensäure   | 18312107            | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18312109            | 10              |
| Caelo            | Citronensäure   | 1836911             | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18F25-B02           | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18F25-B02-351453    | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 18F25-B02-351454    | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 19041304            | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 19041305            | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 1917A-01024         | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192036002           | 4               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192036003           | 23              |
| Caelo            | Citronensäure   | 1920366003          | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192037005           | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073002           | 32              |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073003           | 16              |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073003P-200602-1 | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073004           | 42              |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073005           | 32              |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073005P-200507-3 | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073005P-200609-5 | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073009           | 26              |
| Caelo            | Citronensäure   | 192073010           | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 19H23-B07-194438    | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 200000886003        | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 200008860003        | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886001         | 2               |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886002         | 44              |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886003         | 65              |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886006         | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886007         | 28              |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886009         | 36              |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000886012         | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 20000889002         | 1               |
| Caelo            | Citronensäure   | 20003515003         | 15              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Caelo     | Citronensäure | 20003515008      | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 20003515009      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 20003515010      | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 20003515014      | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 2000886007       | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 20060912-3       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 20151112-1       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2017-04-18AVLu   | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 20170728/Ma1     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2019Q-01024      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2051703          | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2071303          | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 20F19-B01-201169 | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 210000200004     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000020004      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 210000543005     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 210000543011     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000211004      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100054002       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000542008      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543002      | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543003      | 19       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543004      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543005      | 11       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543006      | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543008      | 17       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543010      | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000543011      | 9        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544001      | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544002      | 48       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544003      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544004      | 10       |
| Caelo     | Citronensäure | 21000544006      | 5        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100054402       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100054404       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 210005543003     | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657001      | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657002      | 7        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657003      | 19       |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657004      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657006      | 4        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657012      | 3        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657015      | 8        |
| Caelo     | Citronensäure | 21002657016      | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100543006       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100544002       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2100544004       | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 21531            | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 22000645001      | 6        |
| Caelo     | Citronensäure | 22000645005      | 2        |
| Caelo     | Citronensäure | 22000645008      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2317M-01024      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2317Q-01024      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 24021502         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 26051803         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 26071701         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 26111301         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2617Q-01024      | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 27091303         | 1        |
| Caelo     | Citronensäure | 2716A-01024      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Citronensäure | 2789                | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 28021405            | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 28051401            | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 3091701             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 3275                | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 4918Q-01024         | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 501170606           | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 5041802             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 5315I-01024         | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 59(20000886009)     | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 6071713             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 6498011             | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure | 713I-01024          | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 7808                | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure | 8031702             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 8306911             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 886007              | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 9158408             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 9199105             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | 9494185             | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | A-040513-1          | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | AP220721-01         | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | jjjjjj              | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | L130404202          | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | L1508013-01         | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | L1609021-01         | 3        |
| Caelo                     | Citronensäure | L1805017-03         | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure | P-12061921/18097611 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | P-12081922/18312102 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | P170612AC06/19      | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | xxxx                | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure | xxxxxx              | 1        |
| Caelo/Gehe                | Citronensäure | 15044903            | 3        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Citronensäure | 16004706            | 1        |
| Caesar & Lorenz           | Citronensäure | 21002657003         | 1        |
| Caesar & Loretz /Sanacorp | Citronensäure | 20000886002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 22002309004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 16208614            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 15063203            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073002           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306906            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18025702            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18097609            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18097611            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073003           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073005           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073009           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306905            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH /G   | Citronensäure | 18306911            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AEP | Citronensäure | 192073003           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 17162712            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306909            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073009           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Citronensäure | 192073005           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Citronensäure | 21002657001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Citronensäure | 18306906    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Citronensäure | 192073005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Citronensäure | 20000886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Citronensäure | 21000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Citronensäure | 21000543003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306902    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 18129211    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 18306905    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 18306911    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 18307104    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 18312107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 192073005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 192073009   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 20000886007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 20000886009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure | 20003515003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Citronensäure | 20003515004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Citronensäure | 21000544001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 19073004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306909    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306911    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20003515003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306906    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073003   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/P    | Citronensäure | 192073002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18097611    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306905    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 2000886003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18097606    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306906    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18307104    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20000886009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000543008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657015 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Citronensäure | 192073003        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192036004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Citronensäure | 20000886009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192036009        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18306909         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 18312104         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 192073003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 20003515003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21000544002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure | 21002657001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sani | Citronensäure | 20003515003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 13243201         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 13243214         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 15063003         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 15063203         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 16208607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 16208614         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 162154403        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 17162602         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 17162701         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 17329502         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18025701         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18097606         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18097611         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18129204         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18129205         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18129207         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306902         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306903         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306904         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306905         | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306906         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306908         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306909         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18306911         | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18307102         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18307104         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18312103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18312104         | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18312107         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18312109         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18F25-B02        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 18F25-B02_351454 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192036002        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192036003        | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192036004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192036009        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073002        | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073003        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073004        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073005        | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073009        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 192073010        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 19H23-B07        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 200000886003     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 20000886002      | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 20000886003      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 20000886007      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure | 20000886008      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-------------------------|---------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20000886009  | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20003515002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20003515003  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20003515004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20003515010  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 20003515014  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000020004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 210000544002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543003  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543005  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543008  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543010  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000543011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000544001  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000544002  | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000544004  | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21000544006  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21002657001  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21002657002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21002657003  | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21002657006  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 21002657015  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 2100543003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Citronensäure | 22000645001  | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Citronensäure | 18312104     | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Citronensäure | 18312109     | 1        |
| Caesar & Loretz/ Noweda | Citronensäure | 12156812     | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Citronensäure | 20003515003  | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Citronensäure | 20003515003  | 1        |
| Caesar & Loretz         | Citronensäure | 15087904     | 2        |
| Caesar & Loretz         | Citronensäure | 16038613     | 1        |
| Caesar & Loretz         | Citronensäure | 18097603     | 1        |
| Caesar & Loretz         | Citronensäure | 18307102     | 1        |
| Caesar / Gehe           | Citronensäure | 15087904     | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Citronensäure | 18307104     | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Citronensäure | 192073005    | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Citronensäure | 21000544001  | 1        |
| Caesar und Loretz       | Citronensäure | 18306911     | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Citronensäure | 21000544002  | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH,1... | Citronensäure | 16004706     | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Citronensäure | 15063213     | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Citronensäure | 16038604     | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix   | Citronensäure | 13243201     | 1        |
| Caesar&Loretz/Geilen... | Citronensäure | 18312104     | 1        |
| Caesar/Lorenz           | Citronensäure | 13050610     | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Citronensäure | 18097607     | 1        |
| Caleo/Fiebig            | Citronensäure | 18025704     | 1        |
| Caleo                   | Citronensäure | 16038613     | 1        |
| Caolo- Noweda           | Citronensäure | 15063213     | 1        |
| Cealo / Otto Geilenk... | Citronensäure | 18306909     | 1        |
| Cealo/AHD               | Citronensäure | 16038704     | 1        |
| Cealo/Anzag             | Citronensäure | 16208607     | 1        |
| Cealo/Gehe              | Citronensäure | 14186301     | 6        |
| Cealo/Sanacorp          | Citronensäure | 17329502     | 1        |
| Cealo                   | Citronensäure | 16004701     | 1        |
| Cordes/Noweda           | Citronensäure | 16208607     | 1        |
| E Plus                  | Citronensäure | 16208613     | 1        |
| Ebert & Jacobi 12...    | Citronensäure | 1506214      | 1        |
| Ebert & Jacobi          | Citronensäure | 16215403     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge               | Spektren |
|---------------------------|---------------|----------------------|----------|
| Ebert & Jacobi            | Citronensäure | 6493071              | 1        |
| Ebert-Jacobi              | Citronensäure | 16208607             | 1        |
| Eu Rho                    | Citronensäure | L1202001-01          | 1        |
| EuRho/Alliance Healthcare | Citronensäure | L1609021-02          | 1        |
| EuRho/Phönix              | Citronensäure | L1408011-02          | 1        |
| EuRho                     | Citronensäure | L1503027-02          | 2        |
| euro / Phoenix 19.02.2018 | Citronensäure | 11609021             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure |                      | 6        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1011047-03           | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1018M-01024          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1018M-0124           | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1275983              | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 13175410             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 13396515             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 13K18-B34            | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1406014-02           | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 150317-965           | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 1505029B             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 16004702             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 16038713             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 17162601             | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 17329502             | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 2301021-01           | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | 702260               | 5        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | Intern-Ch1018M-01024 | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1202001-01          | 5        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1202001-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L130404201           | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1304042-01          | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1304042-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1408011-01          | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1408011-02          | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1503027-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1503027-02          | 5        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1508013-01          | 4        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1508013-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1604061-02          | 5        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1604062-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L160461-02           | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1609021-01          | 6        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1609021-02          | 4        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1805017-01          | 2        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1812017-01          | 5        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L1812017-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L2002036-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure | L2010013-01          | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure |                      | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 100614d              | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 10G21-N05            | 2        |
| Fagron                    | Citronensäure | 1151608              | 2        |
| Fagron                    | Citronensäure | 1155609              | 9        |
| Fagron                    | Citronensäure | 1156158              | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 1172673              | 10       |
| Fagron                    | Citronensäure | 1181765              | 3        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11C24-N02            | 3        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11C24N022869/4250    | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11C24-N03            | 6        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11H30-N05            | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11K07N01             | 1        |
| Fagron                    | Citronensäure | 11K07-N01            | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge             | Spektren |
|-----------|---------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Citronensäure | 11K11-N02          | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 11K11-N020444/1975 | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12175711           | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12801-N01          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12b01-N01          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12B01N01           | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12B01-N01          | 25       |
| Fagron    | Citronensäure | 12B01-No1          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12B01-N01          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12B01-N01          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 12F06-M06          | 3        |
| Fagron    | Citronensäure | 13804-N02          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13A04N04           | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13A04-N04          | 13       |
| Fagron    | Citronensäure | 13A-04-N04         | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 13A04-N040019/4900 | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13A04-N04          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13B04-N01          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13F12-N01          | 3        |
| Fagron    | Citronensäure | 13F12-N08          | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13G04-N05          | 5        |
| Fagron    | Citronensäure | 13G24-N13          | 6        |
| Fagron    | Citronensäure | 13G24-N24          | 13       |
| Fagron    | Citronensäure | 13G24-N240029/900  | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13G24-N240739/900  | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13H22-N09          | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34          | 5        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34_291522   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-288371   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 13k18-B34-288372   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-288372   | 7        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-288373   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291071   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291072   | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291519   | 5        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291520   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291521   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 13k18-b34-291522   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291522   | 6        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-291523   | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 13K18-B34-293871   | 2        |
| Fagron    | Citronensäure | 13L05-B02-296246   | 3        |
| Fagron    | Citronensäure | 13L05B02296247     | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13L05-B02-309050   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 13L18-B39-289347   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 14b06-b07-293872   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07293872    | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07-293872   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07293873    | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07-293873   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07-293875   | 3        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E06-B07-293890   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 14E-06-B07-293890  | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04-B09-293874   | 11       |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04-b09-293876   | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04B09293876     | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04-B09-293876   | 4        |
| Fagron    | Citronensäure | 14g04-b09293877    | 1        |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04-B09-293877   | 12       |
| Fagron    | Citronensäure | 14G04-B09-296361   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Citronensäure   | 14G04-B09-309707 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14G04-B09-309836 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14K05_B04_302815 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14K05-B04-302815 | 6               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14k05-b04-302816 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14K05-B04-302816 | 6               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14K05-B04-302817 | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 14K05-B04-302826 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15044902         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16b01         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16B01         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01        | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01330449  | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01-330449 | 13              |
| Fagron           | Citronensäure   | 15g16-b01-330450 | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16B01330450   | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01330450  | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01-330450 | 8               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15G16-B01-330450 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 15101-B06-324348 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 16072014B        | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 16208607         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 1714Q1024        | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04        | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-335435 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-341741 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-345678 | 6               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-345679 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-347168 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 17E15-B04-347169 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 18F25-B02        | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 18F25-B02-351448 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 18F25-B02-351454 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 18F25-B02-355281 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 18F25-B02-355298 | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 1913A-01024      | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 19B06-B02-191458 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 19h23-B07-194438 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 19H23-B07-194438 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 19H23B07194441   | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 19H23-B07-200458 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 20071203         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 20F16-B02-201199 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 20G31-B01-201878 | 3               |
| Fagron           | Citronensäure   | 20L01-B10-202958 | 2               |
| Fagron           | Citronensäure   | 214U-01024       | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F00-B04-218885 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F11-804-218885 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F11-B03-216679 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F11-B04-213768 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F11-B04-218885 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 21F11-B04-221484 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 22031401         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 22G15-B05-220815 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 26082013B        | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 28021404         | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 20F16-B02_201199 | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 330449           | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 351453           | 1               |
| Fagron           | Citronensäure   | 4810E-01024      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Citronensäure | 6496091          | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | 700309-0001      | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | 700309-0003      | 2        |
| Fagron                  | Citronensäure | 700309-0006      | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | 700309-001       | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | 7200458          | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | L1604061-02      | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | L1812017-01      | 2        |
| Fagron                  | Citronensäure | probe            | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | UJ051            | 1        |
| Fagron                  | Citronensäure | UJ501            | 2        |
| Fargon/Sanacorp         | Citronensäure |                  | 1        |
| Fargon                  | Citronensäure | 12B01-N01        | 1        |
| Fargon                  | Citronensäure | 12B01-NN01       | 1        |
| fargon                  | Citronensäure | 13A04-N04        | 1        |
| Faron                   | Citronensäure | UJ45             | 1        |
| Fiebig                  | Citronensäure | 13243201         | 1        |
| Fiebig                  | Citronensäure | 14K05-B04-302815 | 1        |
| Fiebig                  | Citronensäure | 15063204         | 1        |
| Fiebig                  | Citronensäure | 17162702         | 1        |
| Finze                   | Citronensäure | 12156812         | 2        |
| Fischar/Noweda          | Citronensäure | 6494061          | 1        |
| Fischar/Phönix          | Citronensäure | 6497051          | 2        |
| Fischar                 | Citronensäure | 649061           | 2        |
| fischar                 | Citronensäure | 6491041          | 1        |
| Fischar                 | Citronensäure | 6493071          | 1        |
| Fischar                 | Citronensäure | 6494061          | 2        |
| Fischar                 | Citronensäure | 6496091          | 2        |
| Fischar                 | Citronensäure | 6498011          | 2        |
| Fischar                 | Citronensäure | 6499061          | 1        |
| Fischer/Noweda          | Citronensäure | 6496091          | 1        |
| fishar                  | Citronensäure | 6494061          | 1        |
| Fragon/Phoenix          | Citronensäure | 14G04-B09-293976 | 1        |
| Fragon/Phönix           | Citronensäure | 18F25-B02-351463 | 1        |
| Fragron/Noweda          | Citronensäure | 15G16-B01-330449 | 1        |
| GEHE 02.07.2014         | Citronensäure | 13243217         | 1        |
| Gehe 21-01-2019         | Citronensäure | 18097609         | 1        |
| Gehe amax               | Citronensäure | 18129205         | 1        |
| Gehe amax               | Citronensäure | 192036003        | 1        |
| Gehe Kassel, 22.05.2015 | Citronensäure | 14E06-B07-293872 | 1        |
| Gehe/Euro               | Citronensäure | 160406-02        | 1        |
| Gehe/Fragon             | Citronensäure | 14G04B09293876   | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 11C24-N02        | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 11C24-N03        | 2        |
| Gehe                    | Citronensäure | 11K07-N01        | 2        |
| Gehe                    | Citronensäure | 12043111         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 13175403         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 13175404         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15044902         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15063003         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15063203         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15063217         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15087902         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 15G16-B01-330450 | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 16004706         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 16038614         | 1        |
| GEHE                    | Citronensäure | 16208606         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 16208612         | 1        |
| Gehe                    | Citronensäure | 17162601         | 2        |
| Gehe                    | Citronensäure | 17162602         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Gehe                      | Citronensäure   | 17162603      | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 18097607      | 1               |
| GEHE                      | Citronensäure   | 18097607      | 1               |
| GEHE                      | Citronensäure   | 18097611      | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 18306906      | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 18307102      | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 192073009     | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 20000886003   | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 21000544001   | 1               |
| Gehe                      | Citronensäure   | 21002657003   | 1               |
| GEHE                      | Citronensäure   | 21002657003   | 1               |
| Geilenkirchen             | Citronensäure   | 16208606      | 1               |
| Geilenkirchen             | Citronensäure   | 18306906      | 1               |
| Geilenkirchen             | Citronensäure   | 21000544002   | 1               |
| Hedinger                  | Citronensäure   | 18306906      | 1               |
| Henry Lamotte Oils GmbH   | Citronensäure   |               | 1               |
| Hepart                    | Citronensäure   | 16208614      | 1               |
| Ichthyol                  | Citronensäure   | 16038608      | 1               |
| Ichthyol Gesellschaft...  | Citronensäure   | 16038618      | 1               |
| Jenne 05.11.21 EK:6,97EUR | Citronensäure   | 211108C       | 1               |
| Jenne                     | Citronensäure   | 15063002      | 1               |
| Jenne                     | Citronensäure   | 200000886007  | 1               |
| Jungbunzlauer Ladenb...   | Citronensäure   | 1156158       | 1               |
| Jungbunzlauer Ladenb...   | Citronensäure   | 1155609       | 1               |
| Kehr.21.07.2020           | Citronensäure   | 192073004     | 1               |
| Kehr.28.04.2020           | Citronensäure   | 192073005     | 2               |
| Kehr                      | Citronensäure   | 17162602      | 1               |
| L10                       | Citronensäure   | 9494185       | 1               |
| Lamotte                   | Citronensäure   | 15063213      | 1               |
| Merck                     | Citronensäure   |               | 1               |
| Merck                     | Citronensäure   | K53604941     | 1               |
| Nachtestung-Verlängerung  | Citronensäure   | 278/18        | 1               |
| Noweda 13.6.2019          | Citronensäure   | 18306905      | 2               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 12043110      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 13050601      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 13050621      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 13243216      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 15063203      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 15087902      | 2               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 16004701      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 16208606      | 3               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 16208607      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 16208614      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18025701      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18025704      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18097606      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18306903      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18306906      | 2               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18306911      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18307102      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 18312104      | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 20000886002   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 20000886009   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 21000543008   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 21002657003   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 21002657015   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | 21002657017   | 1               |
| Noweda                    | Citronensäure   | L1202001-02   | 1               |
| O.Fischer GmbH/Anzag...   | Citronensäure   | 6498011       | 1               |
| Otto Fischar GmbH&Co KG   | Citronensäure   | 6496091       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge             | Spektren |
|----------------------------|---------------|--------------------|----------|
| Otto Fischar GmbH&Co. KG   | Citronensäure | 6494061            | 6        |
| Otto Fischar GmbH&Co. KG   | Citronensäure | 6496051            | 1        |
| Otto Fischar GmbH/ N...    | Citronensäure | 6494061            | 1        |
| Otto Fischar GmbH          | Citronensäure | 6498011            | 1        |
| Otto Fischar/Kehr          | Citronensäure | 6498011            | 1        |
| Otto Fischar               | Citronensäure | 6494061            | 1        |
| Otto Fischer / Sana        | Citronensäure | 6493071            | 1        |
| Otto Fischer GmbH & ...    | Citronensäure | 6496091            | 1        |
| Otto Fischer GmbH/Sana     | Citronensäure | 6497051            | 1        |
| Otto Fischer GmbH          | Citronensäure | 6492061            | 1        |
| Otto Fischar               | Citronensäure | 6496091            | 2        |
| Phoenix 07.04.2014         | Citronensäure | 13A04-N04          | 1        |
| Phoenix 12.12.2016 4,59EUR | Citronensäure | 1508808            | 1        |
| Phoenix 14.08.2017         | Citronensäure | 16038712           | 1        |
| Phoenix 29.05.2019 2,48EUR | Citronensäure | 18306902           | 1        |
| Phoenix 31.01.2019         | Citronensäure | 18097607           | 1        |
| phoenix 5.6.14             | Citronensäure | 1172673            | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 1172673            | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 12b01-N01          | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 13243202           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 13K18-B34-288372   | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 16208606           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 16208614           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 18025701           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 18097603           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 18097607           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 18306911           | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 19B06-B02-191458   | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 20000886009        | 1        |
| Phoenix                    | Citronensäure | 21000544002        | 2        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 12B01-N011973/6000 | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 12B01-N012028/6000 | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 12B01-N012125/6000 | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 13050609           | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 13050618           | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 13A04-N040049-100  | 1        |
| Phönix Gotha               | Citronensäure | 15063206           | 2        |
| Phönix/Fagon               | Citronensäure | 14604-B09-293876   | 1        |
| Phönix/Gehe                | Citronensäure | 16208614           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 10005440022        | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 1155609            | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 123456             | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 13A04-N04          | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 14186312           | 4        |
| Phönix                     | Citronensäure | 15063213           | 1        |
| phönix                     | Citronensäure | 16038604           | 3        |
| phönix                     | Citronensäure | 16208608           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 16208613           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 16215406           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 18025702           | 2        |
| Phönix                     | Citronensäure | 18025704           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 18097601           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 18097603           | 3        |
| Phönix                     | Citronensäure | 18097607           | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 192073003          | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 192073005          | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 20000886002        | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 20000886003        | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 20000886009        | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 21000543002        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------------|----------|
| Phönix                     | Citronensäure | 21000543011      | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 21000544004      | 1        |
| Phönix                     | Citronensäure | 21002657003      | 1        |
| Sanacorb;20.04.15; 7,45EUR | Citronensäure | 1375410          | 1        |
| Sanacorp/Bionorica Ethics  | Citronensäure | 16038622         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 12156811         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 12156823         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 12156824         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 12156832         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 1216832          | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 13050604         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 13243214         | 1        |
| sanacorp                   | Citronensäure | 13396505         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 13K18-B34-291072 | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 15i01-b06-324348 | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 16208608         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 16208614         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 17162601         | 5        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 18025702         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 18025704         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 18097603         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 183066905        | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 18306909         | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 192073004        | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 192073005        | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 20000886002      | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 20003515003      | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 21000544001      | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 21002657015      | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 40/AKD2          | 1        |
| Sanacorp                   | Citronensäure | 41/AKD4          | 1        |
| SanacorpWE:15.02.201...    | Citronensäure | 15063203         | 1        |
| SanacorpWE:30.01.201...    | Citronensäure | 16038707         | 1        |
| Spangropharm               | Citronensäure | 13050611         | 3        |
| VDL 16.03.15; 2,54EUR      | Citronensäure | 13243201         | 1        |
| VDL;23.6.14; 2,49EUR       | Citronensäure | 13243213         | 1        |
| Wolf Apotheke              | Citronensäure | 58(18097609)     | 1        |

- 218 044 Spektren von 1402 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 677 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1090            | 0              | 173 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4095            | 23             | 218 044         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4495 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,4415 % (> 99,3686 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20682     | 22463              | 20,26                     | 98,71                           |
| 20683     | 22463              | 5,52                      | 111,45                          |
| 20706     | 22463              | 19,44                     | 99,17                           |
| 20913     | 22463              | 5,47                      | 124,17                          |
| 21455     | 22463              | 23,30                     | 97,97                           |
| 21487     | 22463              | 14,82                     | 104,16                          |
| 22463     | 22463              | 0,00                      | 118,83                          |
| 26350     | 26350              | 0,00                      | 114,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Citronensäure-Monohydrat                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20012-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Citronensäure-Monohydrat | 8     | 4     | 106   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Citronensäure   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Folsäure-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 86,67                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 15185301 | 22340     | 60       | 20150708   |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 17085602 | 23409     | 40       | 20170410   |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 181305   | 24222     | 40       | 20180606*  |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 19000762 | 25563     | 40       | 20200204*  |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 23001973 | 26954     | 40       | 20231108*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 23001973  | 26954SI   | 20       | 20231108*  |
| Fagron    | Citronensäure-Monohydrat | 12D26-N02 | 20926     | 40       | 20120515   |
| Hedinger  | Citronensäure-Monohydrat | 202029    | 23457     | 40       | 20161110   |
| Hedinger  | Citronensäure-Monohydrat | 202029    | 23458     | 40       | 1908675    |
| Hedinger  | Citronensäure-Monohydrat | 202030    | 24874     | 40       | 20180727   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 161865   | 22617     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 21001368 | 25796     | 50       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438 | 26121     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 23001974 | 26948     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 161865   | 23298     | 40       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438 | 26121SI   | 20       |
| Caelo     | Citronensäure-Monohydrat | 23001974 | 26948SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 387 Spektren von 172 *Apo-Ident*-Kunden aus 110 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|---------------------|--------------------------|-------------|----------|
|                     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438007 | 2        |
| AEP                 | Citronensäure-Monohydrat | 190884005   | 1        |
| AHD                 | Citronensäure-Monohydrat | 22001438007 | 2        |
| Alliance Healthcare | Citronensäure-Monohydrat | 18130503    | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat |             | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 18000110    | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 18003283    | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 18003407    | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 201-069-1   | 2        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 259437      | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 294630      | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 309343      | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 309344      | 2        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 309650      | 1        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 310803      | 2        |
| Bombastus           | Citronensäure-Monohydrat | 70620101    | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 11208132    | 3        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 11208133    | 4        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 12125904    | 2        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 12125907    | 6        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 12125937    | 3        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 12125938    | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 1212937     | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 1215907     | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 1215911     | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069103    | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069104    | 6        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069105    | 2        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069106    | 3        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069110    | 4        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069111    | 3        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069113    | 2        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069124    | 4        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069125    | 2        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069128    | 3        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069129    | 4        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069130    | 1        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 13069133    | 5        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 14038401    | 6        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 14038403    | 8        |
| Caelo               | Citronensäure-Monohydrat | 14071701    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 14311807    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 14311808    | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 14311812    | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 14311813    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15087502    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15087503    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15087509    | 9        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15087510    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15087512    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185301    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185302    | 14       |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185304    | 12       |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185309    | 5        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185314    | 3        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185316    | 6        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185317    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185320    | 3        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185321    | 6        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 161865001   | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 16186501    | 5        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 16186502    | 6        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 16186508    | 6        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17085602    | 9        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17085603    | 8        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17085607    | 5        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17329801    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17329804    | 15       |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17329807    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 17329808    | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 18130503    | 3        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 18130506    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 18130509    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 18130510    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19000762002 | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 1900762002  | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 190884001   | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 190884002   | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 190884005   | 10       |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 190884006   | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 190884008   | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19088401    | 9        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19088402    | 2        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19088405    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19088407    | 5        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 19088408    | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 20003892007 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 20003892008 | 8        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 21001368006 | 9        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 21001368009 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 21001368010 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 21001368013 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438003 | 4        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438006 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 22001438007 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 2515Q-02959 | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 2x19088400  | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | 9522496     | 1        |
| Caelo                     | Citronensäure-Monohydrat | sjdfksjfdk1 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure-Monohydrat | 22001438003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure-Monohydrat | 19088401    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                 | Charge       | Spektren |
|---------------------------|--------------------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Citronensäure-Monohydrat | 22001438003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Citronensäure-Monohydrat | 21001368006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 18130506     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 19000762002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 190884001    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 190884005    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 190884008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 19088405     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 19088407     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 19088408     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 20003892002  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 20003892007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 20003892008  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 2000392002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 21001368006  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Citronensäure-Monohydrat | 12125937     | 1        |
| Cealo                     | Citronensäure-Monohydrat | 15185320     | 1        |
| E Plus                    | Citronensäure-Monohydrat | 16186508     | 1        |
| Ebert 17.08.16            | Citronensäure-Monohydrat | 15185314     | 1        |
| Euro OTC                  | Citronensäure-Monohydrat | 17085607     | 1        |
| Europharm / Gehe          | Citronensäure-Monohydrat | 17329804     | 1        |
| Fiebig28.08.13 EK6,60     | Citronensäure-Monohydrat | 13069111     | 1        |
| Gehe                      | Citronensäure-Monohydrat | 17085602     | 1        |
| Gehe                      | Citronensäure-Monohydrat | 17329804     | 1        |
| Gehe                      | Citronensäure-Monohydrat | 22001438003  | 1        |
| Gehe                      | Citronensäure-Monohydrat | 22001438007  | 1        |
| Geilenkirchen             | Citronensäure-Monohydrat | 16186502     | 1        |
| gepharm GmbH              | Citronensäure-Monohydrat | 15185314     | 2        |
| Hänseler                  | Citronensäure-Monohydrat |              | 4        |
| Hedinger / Phönix         | Citronensäure-Monohydrat | 202029       | 1        |
| Hedinger/Phönix           | Citronensäure-Monohydrat | 202029       | 1        |
| Hedinger                  | Citronensäure-Monohydrat | 202028       | 2        |
| Hedinger                  | Citronensäure-Monohydrat | 202029       | 3        |
| Henry Lamotte/AHD         | Citronensäure-Monohydrat | 17329804     | 1        |
| Herba Gatt Koller         | Citronensäure-Monohydrat | 201103153211 | 1        |
| Krieger                   | Citronensäure-Monohydrat | 613001-1-P   | 1        |
| Nachprüfung               | Citronensäure-Monohydrat | AP201218-07  | 1        |
| Phönix                    | Citronensäure-Monohydrat | 10111503     | 1        |
| Phönix                    | Citronensäure-Monohydrat | 1403/3       | 1        |
| Sanacaorp                 | Citronensäure-Monohydrat | 14038401     | 2        |
| Sanacorp                  | Citronensäure-Monohydrat | 1215937      | 1        |
| VDL                       | Citronensäure-Monohydrat | 263669       | 1        |

- 221 775 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 202 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| Typ B | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| Typ C | 0              | 384             | 3              | 221 775         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,2248 % (> 98,4496 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20926     | 23458              | 6,94                      | 228,68                          |
| 22340     | 26954              | 13,78                     | 227,54                          |
| 23409     | 23458              | 11,65                     | 229,97                          |
| 23457     | 26954              | 9,09                      | 228,62                          |
| 23458     | 23458              | 0,00                      | 228,93                          |
| 24222     | 24222              | 0,00                      | 231,25                          |
| 24874     | 26954              | 5,13                      | 227,90                          |
| 25563     | 25563              | 0,00                      | 228,66                          |
| 26954     | 26954              | 0,00                      | 225,53                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Citrullin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21095-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum; L-(+)-Citrullin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Citrullin               | 9     | 10    | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 93,05                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Citrullin | 1310015-01       | 21095     | 40       | 20131120   |
| Euro OTC  | Citrullin | 1403021-01       | 21565     | 59       | 1411031    |
| Euro OTC  | Citrullin | 1604038          | 22560     | 40       | 20160523*  |
| Euro OTC  | Citrullin | 1703036          | 23175     | 40       | 20170418*  |
| Euro OTC  | Citrullin | 1811028          | 24348     | 40       | 20181127*  |
| Euro OTC  | Citrullin | 2003033          | 25415     | 40       | 20200914*  |
| Euro OTC  | Citrullin | 2011009          | 25462     | 40       | 20201126*  |
| Fagron    | Citrullin | 16D11-B02-326797 | 23567     | 40       | 20160421   |
| Fagron    | Citrullin | 18K15-B01-356962 | 24643     | 40       | 20190123   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 379 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 752 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 450 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Citrullin | 1609013          | 22866     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 1707003          | 23538     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 1710039          | 23913     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 1805028          | 24117     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 1904013          | 24627     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 2001002          | 25070     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 2109012          | 25827     | 50       |
| Euro OTC  | Citrullin | 2301010          | 26517     | 40       |
| Fagron    | Citrullin | 19E03-B01-362002 | 24819     | 40       |
| Fagron    | Citrullin | 22G22-B05-222418 | 26375     | 40       |
| Euro OTC  | Citrullin | 2301010          | 26517SI   | 20       |
| Fagron    | Citrullin | 22G22-B05-222418 | 26375SI   | 20       |

- 173 793 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Citrullin | 17C14-B01-339452 | 2        |
| Dr. Schär               | Citrullin | R1216-022A       | 1        |
| Dr.Schär GmbH (Direkt)  | Citrullin | 20190700         | 1        |
| Dr.Schär GmbH (Direkt)  | Citrullin | 20200027         | 1        |
| Euro OTC                | Citrullin | 16040038-01      | 1        |
| Euro OTC                | Citrullin | 1811028-01       | 1        |
| Euro OTC                | Citrullin | 1904013-01       | 2        |
| Euro OTC                | Citrullin | 2001002-01       | 3        |
| Euro OTC                | Citrullin | 20011002-01      | 1        |
| Euro OTC                | Citrullin | 2003033-01       | 3        |
| Euro OTC                | Citrullin | 2011009-01       | 2        |
| Euro OTC                | Citrullin | 2109012-01       | 1        |
| Euro OTC                | Citrullin | CIT-PL-19102     | 1        |
| Fagron                  | Citrullin | 18B12-B02        | 1        |
| Fagron                  | Citrullin | 18K15-B01        | 1        |
| Fagron                  | Citrullin | 19M17F01366482   | 1        |
| Fagron                  | Citrullin | 20A28-F02-368558 | 1        |
| Fagron                  | Citrullin | 21C08-F05-377311 | 2        |
| Gall-Pharma GmbH/Noweda | Citrullin |                  | 1        |
| Gall-Pharma GmbH        | Citrullin |                  | 1        |
| Hecht-Pharma/ Noweda    | Citrullin |                  | 1        |
| Nutricia                | Citrullin | 100803609        | 1        |
| Nutricia                | Citrullin | 100915050        | 2        |

- 222 130 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 285 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citrullin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 379             | 0              | 148 752         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 450             | 0              | 173 793         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 31              | 1              | 222 130         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4169 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 96,8750 % (> 87,5000 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21095     | 21565              | 9,93                      | 130,47                          |
| 21565     | 21565              | 0,00                      | 127,19                          |
| 22560     | 22560              | 0,00                      | 137,40                          |
| 23175     | 23175              | 0,00                      | 141,26                          |
| 23567     | 22560              | 4,81                      | 139,80                          |
| 24348     | 24348              | 0,00                      | 126,05                          |
| 24643     | 25462              | 5,48                      | 136,18                          |
| 25415     | 25415              | 0,00                      | 142,97                          |
| 25462     | 25462              | 0,00                      | 135,59                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clindamycin-2-dihydrogenphosphat                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003687-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat; Clindamycini phosphas; Clindamycinum phosphoricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Clindamycin-2-dihydrogenphosphat | 9     | 3     | 6     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 75,62                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 13166605 | 21063     | 40       | 1403485            |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 13166605 | 21116     | 40       | 20130624           |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 14257305 | 21798     | 60       | AR-15-FG-015412-01 |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 15435801 | 22312     | 60       | AR-16-FG-009129-01 |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 163265   | 23055     | 40       | 20161214*          |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 16326504 | 23586     | 40       | AR-17-FG-022557-01 |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 20002497001 | 25389     | 40       | 20200922   |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 21003094    | 25849     | 50       | 20211007*  |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 22000385    | 26022     | 40       | 20220317*  |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 22001647    | 26246     | 40       | 20220622*  |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 22001647    | 26246SI   | 20       | 20220622*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 470 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 661 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 150 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 172964   | 24047                | 40       |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 191224   | 24729                | 40       |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 23001027 | 26846                | 40       |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 22000385 | 26022SI <sup>†</sup> | 10       |
| Caelo     | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 23001027 | 26846SI              | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 093 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 14257305    | 1        |
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 16326507    | 1        |
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 17344101    | 6        |
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 17344102    | 1        |
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 19122402    | 3        |
| Caelo                | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 22000385002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 19122401    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Clindamycin-2-dihydrogenp... | 19122402    | 2        |

- 222 146 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 301 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 470             | 0              | 148 661         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 150             | 0              | 174 093         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 0              | 222 146         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21063     | 21063              | 0,00                      | 115,74                          |
| 21116     | 21063              | 2,98                      | 115,67                          |
| 21798     | 21798              | 0,00                      | 117,66                          |
| 22312     | 22312              | 0,00                      | 120,40                          |
| 23055     | 23055              | 0,00                      | 133,10                          |
| 23586     | 23586              | 0,00                      | 142,15                          |
| 25389     | 23586              | 63,65                     | 129,22                          |
| 25849     | 25849              | 0,00                      | 134,78                          |
| 26022     | 26022              | 0,00                      | 149,88                          |
| 26246     | 26246              | 0,00                      | 145,85                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clindamycinhydrochlorid                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20214-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycini hydrochloridum; Clindamycinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Clindamycinhydrochlorid | 10    | 11    | 303   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chinindihydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chininhydrochlorid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cholinchlorid                    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ciprofloxacinhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycin-2-dihydrogenphosphat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clonidinhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Diphenhydraminhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Isoxsuprinhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ketaminhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylephrinhydrochlorid         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Promethazinhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Vancomycinhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 46,34                  | –                              |
| Colistinsulfat     | 63,36                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392809         | 22958     | 40       | 20151204   |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392817         | 23245     | 40       | 20151204   |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113013      | 25927     | 40       | 20210212   |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113013      | 25927SI   | 40       | 20210212   |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-01       | 20757     | 80       | 20120516   |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1511004          | 21996     | 60       | 20151123*  |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1510038          | 22224     | 60       | 20151120*  |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2001044          | 25074     | 40       | 20200303*  |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2004001          | 25307     | 40       | 20200804*  |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2004001          | 25307SI   | 40       | 20200804*  |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 13G24-N09        | 21224     | 40       | 1412075    |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-332106 | 23264     | 40       | 20160504   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 571 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 630 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 153928           | 23365     | 40       |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 172093           | 23681     | 40       |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 22001232         | 26128     | 30       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1401041-01       | 21239     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1710013          | 23769     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1811003          | 24336     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 1903009          | 24637     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2201043          | 25949     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2208011          | 26341     | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2307031          | 26875     | 40       |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 23B24-B05-231501 | 26825     | 40       |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 22001232         | 26128SI   | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2201043          | 25949SI   | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2208011          | 26341SI   | 40       |
| Euro OTC  | Clindamycinhydrochlorid | 2307031          | 26875SI   | 40       |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 23B24-B05-231501 | 26825SI   | 40       |

- 173613 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 988 Spektren von 351 *Apo-Ident*-Kunden aus 315 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 303 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------|
|           | Clindamycinhydrochlorid | 22001232004      | 1        |
|           | Clindamycinhydrochlorid | 22001232007      | 1        |
|           | Clindamycinhydrochlorid | 22001232008      | 1        |
|           | Clindamycinhydrochlorid | 22G06-F01-383254 | 1        |
| 34543453  | Clindamycinhydrochlorid | 5345435345       | 1        |
| adfgafda  | Clindamycinhydrochlorid | dsgadgdfg        | 1        |
| AHD       | Clindamycinhydrochlorid | 130402X5         | 1        |
| AHD       | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-343063 | 1        |
| AHD       | Clindamycinhydrochlorid | 1710013-01       | 1        |
| Anzag     | Clindamycinhydrochlorid | 15392815         | 1        |
| Bombastus | Clindamycinhydrochlorid | 1710013-01       | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid |                  | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 10809406         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-03       | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 11K04-N12        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 13G24-N09        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1401041-01       | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 140104102        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 14K04B05309851   | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 151003801        | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-01       | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-02       | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-03       | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15189512         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392802         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392804         | 4        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392805         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392807         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392811         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392814         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392815         | 4        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392816         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392817         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392818         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392819         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15392822         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-310472 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 15L22-B03-318788 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 160712C          | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 16d05-b08-332106 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-336706 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-339275 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B03-334345 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 17001301         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 17209301         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 17209302         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 17209303         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 180009408        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009401         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009402         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009403         | 5        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009405         | 4        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009406         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009408         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009409         | 5        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009410         | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009412         | 6        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009413         | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009414         | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18009416         | 4        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1811003-01       | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-346106 | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-346107 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-349677 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-355581 | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-358084 | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 1903009-01       | 2        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 191332001        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 191392001        | 3        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 191392003        | 1        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 19139201         | 4        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 19139202         | 14       |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 19139203         | 8        |
| Caelo     | Clindamycinhydrochlorid | 193087001        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 193087003         | 7        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 193087005         | 2        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357001       | 3        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357002       | 6        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357003       | 3        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357004       | 2        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357005       | 7        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20001357006       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 200035705         | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20004499001       | 2        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 20004499002       | 2        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 2072002           | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 2100011300        | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113002       | 9        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113003       | 6        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113004       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113005       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113006       | 3        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113007       | 5        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113008       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113009       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113010       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113011       | 2        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113012       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113013       | 7        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113014       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 21000113015       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 2100113002        | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 22001232002       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 22001232003       | 5        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 22001232008       | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 3304              | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | 379/19AI          | 1        |
| Caelo                     | Clindamycinhydrochlorid | P-003-WS10100301  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113005       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 19139202          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 19139203          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ E   | Clindamycinhydrochlorid | 20004499002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clindamycinhydrochlorid | 193087003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 22001232004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 20001357004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | F06-3643002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113013       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clindamycinhydrochlorid | CN201810404       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 191392001         | 2        |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Clindamycinhydrochlorid | 191392001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 19139201          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 19139202          | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 19139203          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 19190703          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 193087001         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 193087002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 193087003         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 193087004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-3643002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 20001357001       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clindamycinhydrochlorid | 20001357002       | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                | Charge           | Spektren |
|------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 20001357003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 20001357004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 20001357005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 20004499001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 20004499003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113011      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 21000113012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 2100013015       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 22001232002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 22001232003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | 22001232004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Clindamycinhydrochlorid | F06-3661407      | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden | Clindamycinhydrochlorid | 18009401         | 1        |
| Cealo/AHD              | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-325088 | 1        |
| Cealo                  | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-01       | 1        |
| EuRho                  | Clindamycinhydrochlorid | 1401041-01       | 1        |
| EuRho                  | Clindamycinhydrochlorid | 1710013-01       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-01       | 6        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-02       | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-03       | 3        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 111158-01        | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 130709X8         | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 140104101        | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1401041-01       | 11       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 140104102        | 3        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1401041-02       | 6        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1401401-01       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 150714B          | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 150901B          | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1510030-01       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 151003502        | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1510038-01       | 20       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1510038-02       | 4        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-002      | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 151100401        | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-01       | 15       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-02       | 4        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-03       | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-328259 | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-334974 | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-339275 | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 171001301        | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1710013-01       | 27       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1710019-01       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1811003-01       | 13       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1903009          | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 1903009-01       | 30       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 200104401        | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 2001044-01       | 20       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 200400101        | 2        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 2004001-01       | 18       |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 2004001-02       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 2004001-03       | 1        |
| Euro OTC               | Clindamycinhydrochlorid | 2201043-01       | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 220801-01         | 2        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 2208011-01        | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 25071401          | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 2908019-01        | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 2908019V-03       | 4        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 4988149           | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 700168            | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 8061801           | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | 813M-03534        | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | P-301-CN20181044  | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | P-301-CN20210601  | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | SCHE1107035       | 1        |
| Euro OTC          | Clindamycinhydrochlorid | T03-05/1401041-01 | 1        |
| Euro/Gehe16.03.16 | Clindamycinhydrochlorid | 1510038-01        | 1        |
| Europharm/Otto    | Clindamycinhydrochlorid | 1111058-01        | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 1010616           | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 111105803         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 12C19-N06         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 12F19-N07         | 3        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 1370983           | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13A22/N01         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13A22-N01         | 6        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13C15-N06         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13G24N09          | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13G24-N09         | 7        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13J03-B02         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13J03-B02_288654  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13j03-B02-288653  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13J03B02288654    | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13J03-B02-288654  | 3        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 13J03-B02-288655  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 14D23-B03         | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 14K04-B05-304995  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 14K04-B05-304996  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 14K04-B05-309851  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 14K04-B05-313090  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-310472  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-311886  | 4        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-313089  | 2        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-314064  | 2        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-314065  | 2        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15E06-B12-314066  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15L22-B03-316670  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 15L22-B03-318787  | 2        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 1600324C          | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 160324C           | 2        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08         | 4        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-320327  | 3        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-321572  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-323320  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-323321  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-325087  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-325088  | 3        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16d05-b08-325089  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05B08327127    | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-327127  | 7        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-328259  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-328260  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-330624  | 1        |
| Fagron            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-332105  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge                  | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------------------|----------|
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-332106        | 5        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16d05-b08-332107        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-332107        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02               | 5        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-334344        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-334345        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-334974        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-336706        | 5        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-338802        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-338803        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-339275        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-341602        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16-H03-B02-341602       | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-39275         | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-341602        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 17F22-B07-341603        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18/15-B04-358084        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18/15-B04-360142        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18041801                | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 1815B04355580           | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08               | 4        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-346106        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-346107        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-347483        | 7        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11B01                | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01               | 6        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-349677        | 3        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-351175        | 3        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-351176        | 3        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-351866        | 3        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352131        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352732        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352733        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-353162        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04               | 4        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-355579        | 4        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-355580        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-b04-358082        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-358082        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-358084        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18j15-b04-360142        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-360142        | 8        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 18j15b04360143          | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19E23-B02-362301        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06               | 5        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-364300        | 6        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-3643000       | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-3643000855646 | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-364301        | 10       |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-364302        | 8        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-366145        | 6        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-366146        | 7        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-366147        | 5        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-366854        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 19H8-F06364302          | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01               | 3        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01_369463        | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01-3694602       | 1        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01-369462        | 2        |
| Fagron    | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01-369463        | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                | Charge                 | Spektren |
|-----------------|-------------------------|------------------------|----------|
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01              | 3        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01-370643       | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01-370644       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01-370645       | 5        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01-370646       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07F01-3709803       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F01-370983       | 3        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20H18-F02-374182       | 3        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 20J02F03376986         | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21D09-F01              | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21D09-F01-3784605      | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21D09-F01-378464       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21D09-F01-378465       | 5        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21D09-F01-378495       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01              | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379129       | 4        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379598       | 5        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01F01379599         | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379599       | 12       |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379600       | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 22A31-F04-381646       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 22A31-F04-382350       | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 22A31-F04-382351       | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 2714Q-03534            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 2816                   | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 700168-0001            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 700168-0004            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 700168-0009            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | 700168-F01-379600      | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | B04-3580803            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F01-3706404            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F01-3706405            | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F02-3741802            | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F03-3769806            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F06-3643000            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F06-3643002            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | F06-3661405            | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | Fagron20H18-F02-374182 | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-171217B              | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-171219B              | 2        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-180507B              | 8        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-190507B              | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-190610B              | 7        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-191226B              | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-200516B              | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | k-210407B              | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | K-210407B              | 4        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | P-003-CN20150406       | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | P003-WS10100301        | 1        |
| Fagron          | Clindamycinhydrochlorid | P003WS13091401         | 1        |
| Fargon/Noweda   | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01              | 1        |
| Fargon/Sanacorp | Clindamycinhydrochlorid | K-180507B              | 1        |
| Fargon          | Clindamycinhydrochlorid | 11L20-No5              | 1        |
| Fargon          | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-320327       | 1        |
| Fargon/Noweda   | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-358084       | 1        |
| Fargon/Noweda   | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06-364302       | 3        |
| Fiebig          | Clindamycinhydrochlorid | 11023741802            | 1        |
| Fiebig          | Clindamycinhydrochlorid | f01-3706405            | 1        |
| Fiebig          | Clindamycinhydrochlorid | F06-3643002            | 1        |
| Fiebig          | Clindamycinhydrochlorid | K-190909B              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Gehe/ Euro         | Clindamycinhydrochlorid | 1903009-01       | 3        |
| Gehe/EuRho         | Clindamycinhydrochlorid | 2004001-01       | 1        |
| Gehe/EuRho         | Clindamycinhydrochlorid | 2208011-01       | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 11E12-N02        | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 11K04-N12        | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 13a22-n01        | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 13A22-N01        | 1        |
| GEHE               | Clindamycinhydrochlorid | 1811003-01       | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 19H28-F06        | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 20A27-F01-369462 | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 22G06-F01-383866 | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | 700168-0002      | 1        |
| Gehe               | Clindamycinhydrochlorid | K-210407B        | 1        |
| gfsdgs             | Clindamycinhydrochlorid | sgfsgf           | 1        |
| GUMO               | Clindamycinhydrochlorid | 21000113010      | 1        |
| hfdhsdhsh          | Clindamycinhydrochlorid | dfhdhsd          | 1        |
| Hoffmann&Sommer    | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379600 | 4        |
| Jenne              | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352732 | 2        |
| Jenne              | Clindamycinhydrochlorid | 18J15-B04-360142 | 1        |
| L12                | Clindamycinhydrochlorid | 17209302         | 1        |
| L12                | Clindamycinhydrochlorid | 18009402         | 2        |
| L12                | Clindamycinhydrochlorid | 18009403         | 2        |
| L30                | Clindamycinhydrochlorid | 17209301         | 1        |
| noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-03       | 1        |
| Noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 1811003-01       | 1        |
| Noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-351176 | 1        |
| Noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 22001232002      | 1        |
| Noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 22001232003      | 1        |
| Noweda             | Clindamycinhydrochlorid | 2908019V-03      | 1        |
| Otto Geilenkirchen | Clindamycinhydrochlorid | 200400101        | 1        |
| Phoenix 5.12.2018  | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-346106 | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-327127 | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | 1710013-010      | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | 1811003-01       | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | 2004001-01       | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | 3367             | 1        |
| Phoenix            | Clindamycinhydrochlorid | K-171217B        | 1        |
| Phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 12H30-N04        | 1        |
| Phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 15392803         | 1        |
| phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 15392820         | 1        |
| Phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 193087005        | 1        |
| Phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 2001044-01       | 1        |
| Phönix             | Clindamycinhydrochlorid | 20D07-F011       | 1        |
| rfggrgr            | Clindamycinhydrochlorid |                  | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 1511004-03       | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 16D05-B08-332106 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-339275 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 16H03-B02-341602 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 18A18-B08-347483 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352732 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | 21G01-F01-379600 | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | F01-3694602      | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | K-171219B        | 1        |
| Sanacorp           | Clindamycinhydrochlorid | K-180507B        | 1        |
| Spangro 22.05.2014 | Clindamycinhydrochlorid | 13G24-N09        | 1        |
| Spangro_04.04.2019 | Clindamycinhydrochlorid | 18D11-B01-352131 | 1        |

- 221 174 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 46 996 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 148 571         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 630             | 0              | 173 613         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 983             | 5              | 221 174         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0476 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,4939 % (> 99,1903 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20757     | 21996              | 8,06                      | 70,11                           |
| 21224     | 21224              | 0,00                      | 71,39                           |
| 21996     | 21996              | 0,00                      | 70,40                           |
| 22224     | 22224              | 0,00                      | 69,49                           |
| 22958     | 22224              | 9,14                      | 70,73                           |
| 23245     | 22224              | 3,75                      | 69,82                           |
| 23264     | 21996              | 3,44                      | 69,73                           |
| 25074     | 25074              | 0,00                      | 69,35                           |
| 25307     | 25307              | 0,00                      | 71,61                           |
| 25927     | 21996              | 13,65                     | 69,30                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clioquinol                                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20095-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Clioquinol              | 7     | 13    | 328   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 12](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol                        | 114,62                 | —                              |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Mesalazin                        | >50                    | 26,35                          |
| Miconazolnitrat                  | >50                    | 41,83                          |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | >50                    | 60,26                          |
| Nicotinsäure                     | >50                    | 76,50                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Clioquinol | 11304120         | 20895     | 40       | 20111208           |
| Caelo     | Clioquinol | 163072           | 23047     | 40       | 20161202*          |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1309009-02       | 21246     | 40       | AR-15-FG-009542-01 |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038          | 21944     | 60       | 20151009*          |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2309015          | 27002     | 40       | 20231120*          |
| Fagron    | Clioquinol | 13I26-N15        | 21236     | 40       | 20131028           |
| Fagron    | Clioquinol | 14I11-B03-300049 | 21913     | 60       | 20140926           |
| Fagron    | Clioquinol | 14I11-B03-300049 | 21972     | 60       | 20140926           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 570 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Clioquinol | 13114413         | 21308     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307206         | 22960     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 172046           | 23633     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 182782           | 24374     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089         | 25923     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 22000908001      | 26413     | 40       |
| Caelo     | Clioquinol | 23000424         | 26850     | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020          | 22985     | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1903010          | 24624     | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1910030          | 24968     | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2011013          | 25566     | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2208002          | 26268     | 40       |
| Fagron    | Clioquinol | 21J01-B08-218979 | 26159     | 40       |
| <hr/>     |            |                  |           |          |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089         | 25923SI   | 10       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2208002          | 26268SI   | 20       |
| Fagron    | Clioquinol | 21J01-B08-218979 | 26159SI   | 20       |

- 173 673 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1853 Spektren von 769 *Apo-Ident*-Kunden aus 340 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 328 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz   | Charge           | Spektren |
|--------------------------|------------|------------------|----------|
|                          | Clioquinol | 22000908001      | 1        |
|                          | Clioquinol | 22000908003      | 1        |
|                          | Clioquinol | 22000908008      | 2        |
|                          | Clioquinol | 22000908012      | 5        |
|                          | Clioquinol | 2208002-01       | 2        |
|                          | Clioquinol | 23000424001      | 3        |
|                          | Clioquinol | 23000424004      | 1        |
|                          | Clioquinol | 8069D22          | 2        |
| aelo/Noweda              | Clioquinol | 21000089001      | 1        |
| AHD                      | Clioquinol | 1612020-01       | 1        |
| AHD                      | Clioquinol | 18011502         | 1        |
| AHD                      | Clioquinol | 2011013-01       | 1        |
| Alliance Healthcare      | Clioquinol | 19120-B01-196485 | 1        |
| Alliance Healthcare      | Clioquinol | 22000908001      | 1        |
| Alliance                 | Clioquinol | 182782002        | 1        |
| Alliance                 | Clioquinol | 2011013-01       | 1        |
| Alliance                 | Clioquinol | 2205002-01       | 1        |
| Anzag                    | Clioquinol | 12L04-N08        | 1        |
| anzag                    | Clioquinol | 13114418         | 1        |
| Anzag                    | Clioquinol | 18011517         | 3        |
| Anzag                    | Clioquinol | 18278210         | 1        |
| Apo-ident                | Clioquinol | 1509038-02       | 1        |
| apo-ident                | Clioquinol | 1612020-02       | 1        |
| apomix                   | Clioquinol | 1509038-02       | 1        |
| Axyntis Group            | Clioquinol | 1301014-02       | 1        |
| Axyntis Group            | Clioquinol | 1301014-03       | 1        |
| Axyntis Group            | Clioquinol | 1612020-02       | 1        |
| Axyntis Group            | Clioquinol | F001461          | 1        |
| Bombastus                | Clioquinol | 14359118         | 1        |
| Bombastus                | Clioquinol | 1509038-03       | 1        |
| Bombastus                | Clioquinol | 1903010-01       | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Clioquinol | 14359103         | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 103415           | 2        |
| Caelo                    | Clioquinol | 10341510         | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 10341601         | 2        |
| Caelo                    | Clioquinol | 10341605         | 4        |
| Caelo                    | Clioquinol | 10341608         | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11(18011523)     | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 1130312          | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304102         | 7        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304103         | 2        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304105         | 3        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304107         | 5        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304109         | 1        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304111         | 2        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304112         | 6        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304113         | 4        |
| Caelo                    | Clioquinol | 11304116         | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge             | Spektren |
|-----------|------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Clioquinol | 11304117           | 10       |
| Caelo     | Clioquinol | 11304119           | 3        |
| Caelo     | Clioquinol | 11304120           | 12       |
| Caelo     | Clioquinol | 11304124           | 13       |
| Caelo     | Clioquinol | 1201034-01         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1201034-02         | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 1214I02562         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 12F20-N05          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 12L04-N08          | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 130114-02          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1309009-02         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114404           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114406           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114408           | 3        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114410           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114413           | 11       |
| Caelo     | Clioquinol | 13114415           | 3        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114417           | 7        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114418           | 5        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114421           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114422           | 7        |
| Caelo     | Clioquinol | 13114423           | 10       |
| Caelo     | Clioquinol | 13114424           | 10       |
| Caelo     | Clioquinol | 13114427           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 13A29-N07          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14/11-B03-309181   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14/11-BG03-309181  | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14/-B03-309181     | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1405080031         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1405080036         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1409031-01         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14353120           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14359102           | 11       |
| Caelo     | Clioquinol | 14359103           | 11       |
| Caelo     | Clioquinol | 14359111           | 14       |
| Caelo     | Clioquinol | 14359112           | 14       |
| Caelo     | Clioquinol | 14359113           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 14359116           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14359117           | 4        |
| Caelo     | Clioquinol | 14359118           | 10       |
| Caelo     | Clioquinol | 14359119           | 4        |
| Caelo     | Clioquinol | 14359120           | 8        |
| Caelo     | Clioquinol | 1435918            | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 144359111          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 14C21-B06-293104   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1509038-01         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1509038-02         | 3        |
| Caelo     | Clioquinol | 150903803          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1509038-03         | 4        |
| Caelo     | Clioquinol | 1509038-OTC-Pharma | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 15L30-B05-314974   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 15L30-B05-321899   | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 16021505           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1605100084         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 160916CL           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1612020-01         | 8        |
| Caelo     | Clioquinol | 1612020-02         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1612020-03         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16122020-01        | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 163072             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge             | Spektren |
|-----------|------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Clioquinol | 16307203           | 3        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307204           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307205           | 14       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307206           | 23       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307207           | 22       |
| Caelo     | Clioquinol | 163072073          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307208           | 17       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307209           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307210           | 6        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307211           | 9        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307213           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16307214           | 18       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307215           | 15       |
| Caelo     | Clioquinol | 16307216           | 18       |
| Caelo     | Clioquinol | 16I18-B04-332852   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16J18-B04-328520   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 16I18-B04-329141   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 170926CL/16307208  | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 172041603          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 17204601           | 4        |
| Caelo     | Clioquinol | 17204603           | 22       |
| Caelo     | Clioquinol | 172046303          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18011501           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 18011502           | 48       |
| Caelo     | Clioquinol | 18011511           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 180115117          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18011516           | 38       |
| Caelo     | Clioquinol | 18011516P-190705-1 | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18011517           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 18011523           | 29       |
| Caelo     | Clioquinol | 18011527           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 180127C/16307215   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1801523            | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18121714           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 1827782008         | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18278002           | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 182782002          | 43       |
| Caelo     | Clioquinol | 182782003          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 182782007          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 182782008          | 13       |
| Caelo     | Clioquinol | 182782009          | 15       |
| Caelo     | Clioquinol | 18278202           | 4        |
| Caelo     | Clioquinol | 18278205           | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 18278206           | 22       |
| Caelo     | Clioquinol | 18278210           | 9        |
| Caelo     | Clioquinol | 18278214           | 29       |
| Caelo     | Clioquinol | 18278215           | 24       |
| Caelo     | Clioquinol | 182792008          | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 18E08-B06-355575   | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 19I20-B01-196485   | 1        |
| Caelo     | Clioquinol | 20001561001        | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 20001561003        | 5        |
| Caelo     | Clioquinol | 20001561006        | 5        |
| Caelo     | Clioquinol | 2001561001         | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089001        | 48       |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089004        | 5        |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089006        | 24       |
| Caelo     | Clioquinol | 2100008901         | 2        |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089011        | 16       |
| Caelo     | Clioquinol | 21000089015        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz   | Charge       | Spektren |
|---------------------------|------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Clioquinol | 210000899004 | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 2100089001   | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 22000308003  | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 220009080001 | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 220009080003 | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 22000908001  | 13       |
| Caelo                     | Clioquinol | 22000908003  | 4        |
| Caelo                     | Clioquinol | 22000908008  | 6        |
| Caelo                     | Clioquinol | 22000908011  | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 22001088003  | 8        |
| Caelo                     | Clioquinol | 2773         | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 3041409      | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 3513I-02562  | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 3713A2562    | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 4111707      | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 4214Q-02562  | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 4613E2562    | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 5031302      | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 5089         | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 5213A2562    | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | 8714         | 1        |
| Caelo                     | Clioquinol | B01-1964805  | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Clioquinol | 14359112     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 22001088003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 18278214     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 18278215     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Clioquinol | 21000089012  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clioquinol | 18011523     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clioquinol | 22000908008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clioquinol | 22001088003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Alli | Clioquinol | 18278215     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 18011502     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clioquinol | 182782002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clioquinol | 21000089006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clioquinol | 22001088004  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 22000908003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 22001088008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Clioquinol | 182782009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Clioquinol | 182782008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 18278202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Clioquinol | 18278214     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 20001561006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 22000908001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 182782008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 21000089015  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 182782008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 182782009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clioquinol | 18278214     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz   | Charge      | Spektren |
|-------------------------|------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Clioquinol | 20001561006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Clioquinol | 21000089011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Clioquinol | 22001088004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 1612020-02  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 16307207    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 16307216    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18011516    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18011517    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18011523    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18273214    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182778215   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182782002   | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182782003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182782006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182782008   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 182782009   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18278202    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18278206    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18278210    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18278214    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 18278215    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 20001561003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 20001561006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089001 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089006 | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089011 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089012 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 21000089015 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 22000908001 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 22000908003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 22001088003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Clioquinol | 22001088004 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Clioquinol | 18011516    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Clioquinol | 18011523    | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Clioquinol | 182782008   | 1        |
| Caesar & Loretz         | Clioquinol | 18011502    | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Clioquinol | 2100089001  | 1        |
| caesar&lorenz,Phönix    | Clioquinol | 14359111    | 1        |
| Caolo- Noweda           | Clioquinol | 14359118    | 1        |
| Cealo/ Anzag            | Clioquinol | 16307215    | 1        |
| Cealo/Sanacorp          | Clioquinol | 1309009-01  | 1        |
| Cealo/Sanacorp          | Clioquinol | 18278206    | 1        |
| Ebert & Jacobi          | Clioquinol | 14359103    | 1        |
| EuRho / Gehe            | Clioquinol | 1910030-01  | 2        |
| EuRho/Phönix            | Clioquinol | 1903010-01  | 1        |
| Eurho/Phönix            | Clioquinol | 1910030-01  | 1        |
| Eurho/Phönix            | Clioquinol | 201101301   | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 1201034-02  | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 1309009-02  | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 161202001   | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 1612020-01  | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 1612020-02  | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 1910030-02  | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 201101301   | 1        |
| EuRho                   | Clioquinol | 2011013-01  | 3        |
| EURO / Sanacorp         | Clioquinol | 150903802   | 1        |
| Euro OTC                | Clioquinol |             | 1        |
| Euro OTC                | Clioquinol | 1102022-01  | 2        |
| Euro OTC                | Clioquinol | 1102022-02  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge      | Spektren |
|-----------|------------|-------------|----------|
| Euro OTC  | Clioquinol | 1201034-01  | 5        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 120103402   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1201034-02  | 8        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1213A-02562 | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 13010104-03 | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1301014     | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1301014-01  | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1301014-02  | 6        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1301041-01  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1303009-02  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1305070109  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1309009-01  | 7        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 130900902   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1309009-02  | 14       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1405080031  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 14090131-02 | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 140903101   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1409031-01  | 5        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1409031-02  | 11       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 14359118    | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 14359120    | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 150903-01   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038     | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-0   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-01  | 13       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 150903802   | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-02  | 40       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-03  | 30       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 150903804   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-04  | 5        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1509038-31  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1605100084  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020     | 3        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020_01  | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 161202001   | 3        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020-01  | 44       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020-02  | 20       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 161202003   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612020-03  | 26       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1612022001  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 16307208    | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 16307216    | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 16J18-B04   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1903010     | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1903010-01  | 10       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 19100030-02 | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1910020-01  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1910030     | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 19100300-01 | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 191003001   | 2        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1910030-01  | 17       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 191003002   | 3        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 1910030-02  | 24       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2011013-01  | 17       |
| Euro OTC  | Clioquinol | 211013-01   | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2195137     | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 22022021-1  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2208002-01  | 5        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 2507212562  | 1        |
| Euro OTC  | Clioquinol | 3719U-02562 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz   | Charge               | Spektren |
|--------------|------------|----------------------|----------|
| Euro OTC     | Clioquinol | 5219E32562           | 1        |
| Euro OTC     | Clioquinol | PC86                 | 1        |
| Euro OTC     | Clioquinol | RetestCharge24619/3  | 1        |
| Euro/Phoenix | Clioquinol | 1612020-02           | 3        |
| Euro/Phönix  | Clioquinol | 1509038-02           | 1        |
| Euro         | Clioquinol | 1509038-01           | 2        |
| EuRoh        | Clioquinol | 2011013-01           | 2        |
| europharm    | Clioquinol | 1509038              | 1        |
| Fagron       | Clioquinol |                      | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1005090024           | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 11304112             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 11304120             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 11G20/N09            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 11G20-N09            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 11K21-N18            | 4        |
| Fagron       | Clioquinol | 1205110014           | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 12F20-N05            | 3        |
| Fagron       | Clioquinol | 12L04-N08            | 7        |
| Fagron       | Clioquinol | 13/26-N15            | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 1305120028           | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1309009-01           | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13114417             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13114423             | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 13114424             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1326-N15             | 3        |
| Fagron       | Clioquinol | 13A29-N07            | 7        |
| Fagron       | Clioquinol | 13A29-N07-3398310111 | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13D15-N01            | 8        |
| Fagron       | Clioquinol | 13DS15-N01           | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13F12-N20            | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 13F12-N200463480     | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13I26N15             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 13I26-N15            | 5        |
| Fagron       | Clioquinol | 14/11-803-309181     | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14/11-B03-300049     | 3        |
| Fagron       | Clioquinol | 14/11-B03-309181     | 4        |
| Fagron       | Clioquinol | 14/11-Bo3            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14052014C            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1411-813             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1411B03300049        | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 1411-B03-300049      | 4        |
| Fagron       | Clioquinol | 1411-B03-309181      | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14359118             | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21806293104       | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21-B06            | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 14c21B06293104       | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21B06293104       | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21-B06-293104     | 6        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21-B06-293132     | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 14-C21-B06-293132    | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21-B06-297159     | 3        |
| Fagron       | Clioquinol | 14C21-B08            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03            | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03-3000049    | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11B03300049       | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03-300049     | 6        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03-309048     | 2        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03-309181     | 3        |
| Fagron       | Clioquinol | 14L11-B03            | 1        |
| Fagron       | Clioquinol | 14I11-B03-300049     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz   | Charge                    | Spektren |
|-----------|------------|---------------------------|----------|
| Fagron    | Clioquinol | 1505120044                | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-321899              | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-B05                 | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-B05-314974          | 8        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-B05-319616          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-B05-321899          | 7        |
| Fagron    | Clioquinol | 15L30-B05-321899          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16/18-b04-328511          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16/18-B04-328511          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16/18-B04-332852          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 1605100008                | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 1612020-03                | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 1618B04-329141            | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18B04                  | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04                 | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-328511          | 8        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-328520          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-32914           | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16j18-b04-329141          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16j18-B04-329141          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18B04329141            | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-329141          | 4        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-329704          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-332852          | 6        |
| Fagron    | Clioquinol | 16J18-B04-332861          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 17204603                  | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 18805B07345488            | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 18805-B07-3475B6          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 188B05-B07345483          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 18B05-B07                 | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 18B05-B07-345483          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 18B05-B07-345488          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 18B05-B07-347586          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06                 | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06-350976          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06-352127          | 4        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06-355552          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06355575           | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 18E08-B06-355575          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 19/20-B01-196485          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19/20-B01-197294          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19F17B07-191238           | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19F17-B07-191238          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 19F17-B07-191238/08122I18 | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19F17-B07-191239          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-B01-196485          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-B01-1972904         | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-B01-197294          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-B01-197295          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-Bo1-196485          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 19I20-B01-196485          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 2011013-01                | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 2014Q2562                 | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 21D01-B08-217230          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 21G22-B05-213512          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 21J01-B08-218979          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 21J01-B08-219069          | 1        |
| Fagron    | Clioquinol | 22C15-B07-220931          | 3        |
| Fagron    | Clioquinol | 22C15-B07-223056          | 2        |
| Fagron    | Clioquinol | 22G25-B03-222915          | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                 | Clioquinol      | 2514U2562        | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | 28031401         | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | 3916U-02562      | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | 7D20-N03         | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | 812218           | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | 8122I18          | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | B01-1964805      | 1               |
| Fagron                 | Clioquinol      | B01-1972904      | 1               |
| Fargon                 | Clioquinol      | 16J18-B04-329704 | 1               |
| Fiebig                 | Clioquinol      | 14/11-B03-300048 | 1               |
| Fiebig                 | Clioquinol      | 1409031-02       | 2               |
| Fiebig                 | Clioquinol      | 19I20-B01-196485 | 1               |
| Gatt-Koller            | Clioquinol      | 1802295          | 2               |
| GEHE 04.08.2014        | Clioquinol      | 13114418         | 1               |
| Gehe amax              | Clioquinol      | 13114418         | 1               |
| Gehe/EuRho             | Clioquinol      | 1910030-01       | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 1409031-02       | 1               |
| GEHE                   | Clioquinol      | 1509038-02       | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 1509038-03       | 1               |
| GEHE                   | Clioquinol      | 1509038-03       | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 1612020-01       | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 16307216         | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 18011502         | 1               |
| GEHE                   | Clioquinol      | 18B05-B07        | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 22000908008      | 1               |
| GEHE                   | Clioquinol      | 22000908008      | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 22000908012      | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 22001088003      | 1               |
| Gehe                   | Clioquinol      | 2208002-01       | 1               |
| GEHE                   | Clioquinol      | 2208002-01       | 1               |
| Geibo/EuRho 16.09.2020 | Clioquinol      | 1910030-01       | 1               |
| Henry Lamote Oils GmbH | Clioquinol      | 28151-02562      | 1               |
| Ichthyol-Gesellschaft  | Clioquinol      | 1612020          | 1               |
| Klenk                  | Clioquinol      | 11304120         | 1               |
| L12                    | Clioquinol      | 1509038-03       | 2               |
| L12                    | Clioquinol      | 1612020-01       | 2               |
| M/s Eskayiodine Pvt... | Clioquinol      | 18278206         | 1               |
| Nachprüfung            | Clioquinol      | 13L26-N15        | 2               |
| Nachprüfung            | Clioquinol      | 3021U-02562      | 1               |
| Nachprüfung            | Clioquinol      | AP200615-12      | 1               |
| Noweda/Noweda          | Clioquinol      | 16L18-B04-328520 | 1               |
| Noweda/Noweda          | Clioquinol      | 16L18-B04-329704 | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 10057206         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 11304107         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 11304111         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 1201034-02       | 2               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 1309009-01       | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 14359103         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 14359120         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 1612020-01       | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 16307208         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 17204603         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 18278214         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 18278215         | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 1903010-01       | 1               |
| Noweda                 | Clioquinol      | 22000908003      | 1               |
| Phö/Dr.Wolff           | Clioquinol      | 18011523         | 1               |
| Phoenix                | Clioquinol      | 11304119         | 1               |
| Phoenix                | Clioquinol      | 13114408         | 2               |
| Phoenix                | Clioquinol      | 13114417         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz   | Charge           | Spektren |
|------------------|------------|------------------|----------|
| Phoenix          | Clioquinol | 1612020-02       | 1        |
| Phoenix          | Clioquinol | 16J18-B04-332852 | 2        |
| Phoenix          | Clioquinol | 18011523         | 1        |
| Phoenix          | Clioquinol | 18278206         | 1        |
| Phoenix          | Clioquinol | 21000089001      | 2        |
| Phoenix          | Clioquinol | 21000089006      | 2        |
| Phoenix          | Clioquinol | 22000908008      | 1        |
| Phoenix          | Clioquinol | 22001088003      | 1        |
| Phoenix          | Clioquinol | 8178L17          | 1        |
| Phönix Gotha     | Clioquinol | 11304124         | 1        |
| phönix           | Clioquinol |                  | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 1102022-02       | 3        |
| Phönix           | Clioquinol | 1201034-02       | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 1309009-02       | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 13114417         | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 14C21-B06        | 2        |
| Phönix           | Clioquinol | 14C21-B08        | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 15L30-B05-314974 | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 1612020-01       | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 16718b04332852   | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 182782008        | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 1903010-01       | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 1910030-02       | 2        |
| Phönix           | Clioquinol | 2011013-01       | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 21000089001      | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 21000089006      | 1        |
| Phönix           | Clioquinol | 3165             | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 11304111         | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 11304124         | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 1201034-01       | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 13114422         | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 1612020-03       | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 16J18-B04-328511 | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 1910030-01       | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 20001561006      | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 8/AKD4           | 1        |
| Sanacorp         | Clioquinol | 8075E19          | 1        |
| Sanacorp04       | Clioquinol | 1612020-02       | 1        |
| Synthexim / Gehe | Clioquinol | 14359118         | 1        |
| Synthexim        | Clioquinol | 1405080036       | 1        |
| Unisan           | Clioquinol | 14/11-B03        | 1        |
| VDL              | Clioquinol | 131144131        | 1        |
| wepa/Sanaco      | Clioquinol | 1439118          | 1        |

- 220 309 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 973 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clioquinol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richti-

gen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| Typ B | 0              | 570             | 0              | 173 673         |
| Typ C | 0              | 1848            | 5              | 220 309         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9474 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7302 % (> 99,5683 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20895     | 23047              | 6,71                      | 205,84                          |
| 21236     | 21246              | 6,21                      | 204,90                          |
| 21246     | 21246              | 0,00                      | 203,30                          |
| 21913     | 21944              | 6,51                      | 201,04                          |
| 21944     | 21944              | 0,00                      | 199,25                          |
| 21972     | 21246              | 9,46                      | 199,54                          |
| 23047     | 23047              | 0,00                      | 204,62                          |
| 27002     | 27002              | 0,00                      | 179,47                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clobetasolpropionat                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20030-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasol-17-propionat; Clobetasoli propionas; Clobetasolum propionicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Clobetasolpropionat     | 9     | 11    | 568   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Beclometasondipropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 15](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Betamethasondipropionat | 52,77                  | 61,97                          |
| ⋮                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Beclometasondipropionat | 57,12                  | 64,36                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134705 | 21092     | 80       | AR-15-FG-005328-01 |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269505 | 21473     | 60       | AR-15-FG-000622-02 |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338001 | 21802     | 60       | AR-16-FG-008581-01 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338001         | 21802SI   | 59       | AR-16-FG-008581-01 |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338001         | 21896     | 59       | 1607072            |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338001         | 21896SI   | 45       | 1607072            |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439504         | 22724     | 40       | 20160204           |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439504         | 22724SI   | 37       | 20160204           |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245           | 24904     | 40       | 20200127*          |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1211021-04       | 21611     | 60       | 1605044            |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1606022          | 22714     | 40       | 20160713*          |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1606022          | 22714SI   | 40       | 20160713*          |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2005025          | 25349     | 40       | 20200917*          |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2005025          | 25349SI   | 40       | 20200917*          |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-357669 | 24691     | 40       | 20181001           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 740 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 391 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 950 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 161067   | 22470     | 60       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 170967   | 23665     | 40       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700 | 25793     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1704020          | 23397                | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1804002          | 24075                | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1903014          | 24615                | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2003026          | 25313                | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2109003          | 25870                | 50       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2209014          | 26428                | 40       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360421 | 24822                | 40       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 22L20-B03-227672 | 26546                | 40       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 161067           | 22470SI              | 48       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 170967           | 23665SI              | 20       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245           | 24904SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700         | 25793SI              | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1704020          | 23397SI              | 20       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1804002          | 24075SI              | 22       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 1903014          | 24615SI              | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2003026          | 25313SI              | 40       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2109003          | 25870SI              | 50       |
| Euro OTC  | Clobetasolpropionat | 2209014          | 26428SI              | 40       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-357669 | 24691SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360421 | 24822SI              | 40       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 22L20-B03-227672 | 26546SI              | 40       |

- 173 293 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4171 Spektren von 1096 *Apo-Ident*-Kunden aus 594 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 567 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|----------|
|           | Clobetasolpropionat | 11/29-N07   | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 18044002-01 | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 21001700021 | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 21001700023 | 2        |
|           | Clobetasolpropionat | 21001700025 | 3        |
|           | Clobetasolpropionat | 21001700026 | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 2109003-001 | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 2109003-01  | 7        |
|           | Clobetasolpropionat | 21L16-B08   | 1        |
|           | Clobetasolpropionat | 2209014-01  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------------------------|---------------------|-------------------|----------|
|                             | Clobetasolpropionat | 22H25-B08-223089  | 1        |
|                             | Clobetasolpropionat | 22H-25-B08-223089 | 1        |
|                             | Clobetasolpropionat | 22H25-B08-225386  | 1        |
|                             | Clobetasolpropionat | 23000426001       | 4        |
|                             | Clobetasolpropionat | 23000426002       | 1        |
|                             | Clobetasolpropionat | 23000426003       | 2        |
|                             | Clobetasolpropionat | 23000426006       | 2        |
| /Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 3        |
| 170420-01                   | Clobetasolpropionat | 17A057            | 1        |
| 20.12.2016 Phoenix 17,49EUR | Clobetasolpropionat | 15439504          | 1        |
| AHC                         | Clobetasolpropionat | 1903014-01        | 5        |
| AHD 14.06.19 Ek: 18,50      | Clobetasolpropionat | 18082718          | 1        |
| AHD                         | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-35302   | 1        |
| AHD                         | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-355390  | 1        |
| AHD                         | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-357669  | 1        |
| AHD                         | Clobetasolpropionat | F02-3653202       | 1        |
| AHZ                         | Clobetasolpropionat | 1606022           | 1        |
| Alliance H.                 | Clobetasolpropionat | 15234002          | 2        |
| Alliance Health 17.0...     | Clobetasolpropionat | APB00547/112010C  | 1        |
| Alliance Healthcare         | Clobetasolpropionat | 12J25-N01         | 1        |
| Alliance Healthcare         | Clobetasolpropionat | 18082714          | 1        |
| Alliance Healthcare         | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-357669  | 1        |
| Alliance Healthcare         | Clobetasolpropionat | 1903014-01        | 3        |
| Alliance Healthcare         | Clobetasolpropionat | 21L16-B08-221090  | 1        |
| Alliance                    | Clobetasolpropionat | 12342305          | 1        |
| Alliance                    | Clobetasolpropionat | 21001700023       | 1        |
| Allianz Healthcare 0...     | Clobetasolpropionat | 1408018-01        | 1        |
| Allianz Healthcare          | Clobetasolpropionat | 18082709          | 1        |
| allianz                     | Clobetasolpropionat | 15234009          | 1        |
| Allianz                     | Clobetasolpropionat | 17325606          | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 1211021-02        | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 12E08-N04         | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 1408018-01        | 2        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 15246001          | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 16106703          | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 192245012         | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 21001700003       | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | 2109003-01        | 1        |
| Anzag                       | Clobetasolpropionat | CL0103/0220       | 1        |
| apo-ident                   | Clobetasolpropionat | 1606022-01        | 2        |
| apomix                      | Clobetasolpropionat | 1211021-03        | 1        |
| apomix                      | Clobetasolpropionat | 16106703          | 1        |
| apomix                      | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-325571  | 1        |
| apomix                      | Clobetasolpropionat | 200502501         | 2        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | ABCLP/M/036/16C   | 1        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APAPL/035/E-12C   | 2        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APB0054/112010C   | 1        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APCL0102/0518C    | 8        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APCLP             | 1        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APCLP/M/036/16C   | 5        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APL/035/E-12C     | 1        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | APL035E12C        | 1        |
| Audor Pharma                | Clobetasolpropionat | sieheBemerkung    | 1        |
| Bombastus                   | Clobetasolpropionat | 12342303          | 1        |
| Bombastus                   | Clobetasolpropionat | 13G23-N0          | 1        |
| Bombastus                   | Clobetasolpropionat | 13G23-N01         | 1        |
| Bombastus                   | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 2        |
| Caelo                       | Clobetasolpropionat |                   | 1        |
| Caelo                       | Clobetasolpropionat | 1070317/16106704  | 1        |
| Caelo                       | Clobetasolpropionat | 1105044-03        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1108044-02       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1108044-03       | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1108044-04       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1110116          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 11101311         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 11101315         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 11300702         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 11300703         | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 11300707         | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107601         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107602         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107604         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107606         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107607         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107608         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12107609         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 121102104        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342303         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342306         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342307         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342308         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342309         | 14       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342310         | 7        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12342312         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 123645           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12E08-N04        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 12J25-N01        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134701         | 17       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134702         | 7        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134703         | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134704         | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13134705         | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269501         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269502         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269504         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269505         | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269506         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269507         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269508         | 13       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269509         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13269510         | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1369504          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13A02-N04        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13G23-N01        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287726 | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287728 | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1408018-02       | 10       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1408018-03       | 10       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14102416         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14188501         | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14188502         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14188503         | 17       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14188504         | 7        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14188506         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338001         | 9        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338002         | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338005         | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338006         | 11       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338007         | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14338008         | 5        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1438007           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293560  | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14G30_B07_302114  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302114  | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 14g30bo7302114    | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15031401          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 152340004         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234001          | 11       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234002          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234003          | 19       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234004          | 22       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234008          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15234009          | 7        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1524003           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15246001          | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15253032          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15412910          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 154390504         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439501          | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439502          | 8        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439503          | 23       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439504          | 27       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15439507          | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1543953           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15A14-B02         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15C23-B02-310473  | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15J-15-B04-316616 | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 15j15-b04-317698  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 160115CP          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1606022           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 160602201         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1606022-01        | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1606022-02        | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1606022-025349    | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 160829CP          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 160919Di          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1610670           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106701          | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106702          | 16       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106703          | 22       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106704          | 28       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106709          | 21       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106710          | 12       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106711          | 26       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106712          | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106713          | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106715          | 9        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106718          | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106719          | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16106720          | 8        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16107704          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1616703           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1616715           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16348001          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16353208          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16C18-B02-325573  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16E04-B12         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321034  | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321036  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-322020  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz            | Charge             | Spektren |
|-----------|---------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-324627   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-325572   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 16H22-B07-328012   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1704020            | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 170402001          | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1704020-01         | 17       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 170404CP1606022-02 | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17090708           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096701           | 13       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096702           | 8        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096703           | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096704           | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096705           | 23       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096706           | 24       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096706/1180418   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096707           | 16       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096708           | 38       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17096709           | 12       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1709704            | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17097608           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325601           | 15       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325602           | 39       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325603           | 22       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325604           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325605           | 19       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325606           | 4        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17325607           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1735603            | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-336882   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17g14              | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-340176   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-341742   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-347993   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-353203   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-35480    | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-355390   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18/12-b02-355657   | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 180400201          | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1804002-01         | 14       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18040020108638392  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082701           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082702           | 14       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082703           | 29       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082708           | 27       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082709           | 36       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082710           | 20       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082711           | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082714           | 14       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082717           | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18082718           | 14       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 180827708          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 181016709          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1812B02355390      | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 183000204          | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 183000209          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 183002001          | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300202           | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300203           | 18       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300204           | 20       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300204P-191206-1 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300207          | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300208          | 20       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300209          | 24       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300210          | 27       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300212          | 11       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18300213          | 18       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1830024           | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 18H22-B017-328012 | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 190301401         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1922245002        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245002         | 19       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245003         | 24       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245004         | 25       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245007         | 12       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245009         | 15       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245011         | 42       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245012         | 16       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245012/5020    | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245014         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 192245015         | 12       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 19224507          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 19224514          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 1922455004        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 19300213          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363805  | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20004302002       | 15       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20004302003       | 48       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20004302004       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20004302006       | 9        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20004302009       | 17       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 200043202009      | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20043202003       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2005025-01        | 5        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20111700001       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20121012-4        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2014E-02835       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 20F24-F03-374147  | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700001       | 18       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700003       | 24       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700004       | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700007       | 23       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700008       | 20       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2100170001        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700011       | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700013       | 26       |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700015       | 9        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700018       | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700019       | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700021       | 7        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700025       | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700026       | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 21001700027       | 2        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2100170003        | 3        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2100170013        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2100170015        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2100170026        | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 210170015         | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 23000426006       | 6        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 23111202          | 1        |
| Caelo     | Clobetasolpropionat | 2778              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge       | Spektren |
|---------------------------|---------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 2829         | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 2x17325602   | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 3012Q02835   | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 31071302     | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 3110350      | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 3440         | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 36/AKD2      | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 4/0216       | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 5119U02835   | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | 8082703      | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | ap1/294/b-14 | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | CL0/1191217  | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | CL0004/0216  | 1        |
| Caelo                     | Clobetasolpropionat | CL0024/0915  | 1        |
| Caeolo /Sana              | Clobetasolpropionat | 18082711     | 1        |
| Caeolo/Krieger            | Clobetasolpropionat | 17096706     | 3        |
| Caeolo/Noweda             | Clobetasolpropionat | 15439503     | 1        |
| Caeolo                    | Clobetasolpropionat | 17096709     | 1        |
| Caesar & Loretz /Phönix   | Clobetasolpropionat | 20004302003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300212     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300210     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245009    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300204     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300213     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18082718     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18082709     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245011    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Clobetasolpropionat | 18300203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clobetasolpropionat | 20004302009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18082714     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300204     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Clobetasolpropionat | 20004302003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 18082702     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 18082714     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 192245002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 192245004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 20004302002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clobetasolpropionat | 21001700008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300213     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | AP221112-02  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300212     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/110  | Clobetasolpropionat | 21001700013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245004    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245012    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302009  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700001  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300213    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 20004302009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300204    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300212    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Clobetasolpropionat | 21001700003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18082709    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 18300212    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 192245011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clobetasolpropionat | 21001700013 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 16106702    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082703    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082708    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082709    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082710    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082711    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082714    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18082718    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 183002001   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300202    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300203    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300204    | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300208    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300209    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300210    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300212    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 18300213    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245002   | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245003   | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245004   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245007   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245009   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245011   | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245012   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245015   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 20004302002 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 20004302003 | 23       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 20004302006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 20004302009 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700003 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700007 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700011 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700013 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700015 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700019 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 21001700025 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | F02-3669403 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz Hild... | Clobetasolpropionat | 192245002        | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Clobetasolpropionat | 192245003        | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Clobetasolpropionat | 192245011        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Clobetasolpropionat | 18300204         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Clobetasolpropionat | 18300213         | 1        |
| Caesar & Loretz/ Noweda | Clobetasolpropionat | 12342306         | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD     | Clobetasolpropionat | 192245003        | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe    | Clobetasolpropionat | 192245011        | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Clobetasolpropionat | 20004302003      | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Clobetasolpropionat | 20004302009      | 1        |
| Caesar & Loretz         | Clobetasolpropionat | 17096705         | 2        |
| Caesar Loretz           | Clobetasolpropionat | 192245011        | 1        |
| Caesar u Loretz         | Clobetasolpropionat | 12107608         | 2        |
| Caesar und Loretz       | Clobetasolpropionat | 18300203         | 1        |
| Caesar und Loretz       | Clobetasolpropionat | 18300208         | 2        |
| Caesar&Lorenz           | Clobetasolpropionat | 1610370          | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Clobetasolpropionat | 20004302002      | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 15234001         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 15439501         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Clobetasolpropionat | 192245015        | 1        |
| Caesar/Lorenz           | Clobetasolpropionat | 12342305         | 3        |
| Caesar/Lorenz           | Clobetasolpropionat | 12342309         | 1        |
| Caesar/Loretz           | Clobetasolpropionat | 12342310         | 1        |
| Cealo /Gehe             | Clobetasolpropionat | 18082710         | 1        |
| Cealo                   | Clobetasolpropionat | 1408018          | 1        |
| Cealo                   | Clobetasolpropionat | 16106702         | 2        |
| cealo                   | Clobetasolpropionat | 16106703         | 1        |
| Cealo                   | Clobetasolpropionat | 192245003        | 1        |
| Cealo                   | Clobetasolpropionat | 21001700003      | 1        |
| Chiesi/ Now             | Clobetasolpropionat | 13269503         | 3        |
| Crystal Pharma          | Clobetasolpropionat | C0054/1          | 1        |
| Delta                   | Clobetasolpropionat | 17096701         | 1        |
| DR.WOLFF                | Clobetasolpropionat | 15J15-B04-317699 | 1        |
| E Plus                  | Clobetasolpropionat | 16106702         | 1        |
| eur                     | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 2        |
| EuRho / Gehe            | Clobetasolpropionat | 1903014-01       | 4        |
| EuRho / Noweda          | Clobetasolpropionat | 2109003-01       | 1        |
| EuRho 06.10.2011 Anzag  | Clobetasolpropionat | 1108044-01       | 1        |
| EuRho- Phoenix          | Clobetasolpropionat | 2109003-01       | 1        |
| EuRho/ Anzag            | Clobetasolpropionat | 29(1903014-01)   | 1        |
| EuRho/ NOWEDA           | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 1        |
| EuRho/ NOWEDA           | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 1        |
| EuRho/ Phönix           | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 1        |
| EuRho/Fiebig            | Clobetasolpropionat | 2005025-01       | 1        |
| EuRho/Gehe              | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 2        |
| EuRho/Noveda            | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 1        |
| EuRho/Phoenix           | Clobetasolpropionat | 160602202        | 1        |
| EuRho/Phoenix           | Clobetasolpropionat | 1903014          | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Clobetasolpropionat | 1903014-01       | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Clobetasolpropionat | 2005025-01       | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Clobetasolpropionat | 2109003-01       | 2        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1108044-04       | 2        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1408018-01       | 1        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1408018-02       | 2        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 1        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 2        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 1903014-01       | 4        |
| EuRho                   | Clobetasolpropionat | 2109003-01       | 1        |
| euro AHD                | Clobetasolpropionat | 1704020-015592   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz            | Charge              | Spektren |
|--------------------|---------------------|---------------------|----------|
| euro AHD           | Clobetasolpropionat | 1804002-015788      | 1        |
| Euro OCT / Krieger | Clobetasolpropionat | 1903014-01          | 1        |
| Euro OT            | Clobetasolpropionat | 14081018-02         | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 100402-01           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1072015D            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1105044-04          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044             | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044-01          | 4        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044-02          | 8        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044-03          | 14       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044-037-16      | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 110804404           | 2        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1108044-04          | 15       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 112/1018            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1204037-01          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 12082013B           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 12110-01            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1211021/02          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 121102101           | 2        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1211021-01          | 20       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1211021-02          | 31       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1211021-03          | 30       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1211021-04          | 21       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 121K021-01          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 13042015A           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 130604002           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 13G23-N01           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1402018-03          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 14080-02            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1408015-01          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1408018             | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 140801801           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1408018-01          | 17       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 140801802           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1408018-02          | 78       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 140801803           | 2        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1408018-03          | 32       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 140808-02           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 14080818-02         | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 15234003            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1601046-01          | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 16042014C           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1606022             | 3        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 160602201           | 6        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1606022-01          | 32       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 160602202           | 6        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1606022-02          | 62       |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 160622-02           | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 16106720            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1704020             | 2        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 170402001           | 9        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1704020-01          | 141      |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 1704020-015498      | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 17044020-01         | 2        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 17096705            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 17096709            | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 171107CP/1704020-01 | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-338441    | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-347993    | 1        |
| Euro OTC           | Clobetasolpropionat | 18004002-01         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant            | Substanz            | Charge               | Spektren |
|----------------------|---------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1801002-01           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 180400002            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 180400-01            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18040002-01          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1804001-01           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1804002              | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 180400201            | 5        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1804002-01           | 189      |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1804002201           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1804002-41           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18041808             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18082703             | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18082708             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18082709             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18082717             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 18111403             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1903014              | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 190301401            | 5        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 1903014-01           | 176      |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 19030414-01          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 19031401             | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 191142210            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 200025-01            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2003023-01           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2003026/01           | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 200302601            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2003026-01           | 10       |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 200502501            | 11       |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2005025-01           | 114      |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 200505-01            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 21090003-01          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 210900301            | 3        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2109003-01           | 53       |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2111I-02835          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 220826(2005025-01)   | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 2835                 | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 30092014A            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 31606022-02          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 4091512              | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 4113Q-02835          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 700225               | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 80616-1              | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | 819081-39            | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0105-0519          | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0112/1018          | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0119/1217          | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | Cl0b100123           | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0-BL2153/0711      | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0-BL2322/1012      | 2        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | CL0-BLT223/1216      | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | cl0-b1t223/126       | 1        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | EuroOTC              | 4        |
| Euro OTC             | Clobetasolpropionat | P14091725/1606022-01 | 1        |
| Euro/ANZAG           | Clobetasolpropionat | 1606022-02           | 1        |
| Euro/ANZAG           | Clobetasolpropionat | 1804002-01           | 1        |
| EuRo/Anzag           | Clobetasolpropionat | 1804002-01           | 3        |
| Euro/ANZAG           | Clobetasolpropionat | 1903014-01           | 1        |
| Euro/Phönix          | Clobetasolpropionat | 210900301            | 1        |
| euro/Symbiotica/Alli | Clobetasolpropionat | 1903014-01           | 1        |
| Euro                 | Clobetasolpropionat | 1211021-02           | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz            | Charge            | Spektren |
|---------------|---------------------|-------------------|----------|
| EuRoh/ Gehe   | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 2        |
| euroho/gehe   | Clobetasolpropionat | 1211021-01        | 1        |
| EurRho/Noweda | Clobetasolpropionat | 2005025-01        | 1        |
| Eurro/Phoenix | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 1        |
| Fagon / Gehe  | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-354809  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat |                   | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11/29-N07         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11-05-N06         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11300703          | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11C16-N01         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11D26-N04         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11H10-N02         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11L12-N05         | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 11129-N07         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 1211021           | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 1211021-02        | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 12A02-N04         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 12E08N04          | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 12E08-N04         | 10       |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 12J25-N01         | 5        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 1314705           | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13A02-N04         | 18       |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13Ao2-N04         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13G23N01          | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13G23-N01         | 18       |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13G23-N01NT0421M  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13G23-N01         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B03-287728  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30         | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287726  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08B30287727    | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287727  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13-K08-B30-287727 | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13k08b30287728    | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287728  | 6        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287729  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08B30287730    | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 13K08-B30-287730  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 1405018-02        | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14188502          | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07         | 3        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293560  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293561  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293562  | 9        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293563  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-305985  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-305986  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-305987  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30_B07_302112  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07         | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302112  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302113  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302114  | 11       |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302115  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30B07-302116   | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-302116  | 4        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 14G30-B07-303114  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 15/15-B04-317699  | 1        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 15a14-b02-303125  | 2        |
| Fagron        | Clobetasolpropionat | 15A14-B02-303125  | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15C23-B02_310473 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15c23-b02-310473 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15C23-B02-310473 | 12       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15C23-B02-310522 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15G01-B02-311578 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15H26-B03-312355 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15H26-B03-312860 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15J15-B04        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15J15-B04-316615 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15j15-B04-317698 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15J15-B04-317698 | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 15J15-B04-317699 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1606022-02       | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16106704         | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321032 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321033 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321034 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321035 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-321036 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16E04-B12-322020 | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-324627 | 5        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18B02325571   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-325571 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-325572 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-325573 | 8        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-32571  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16H22-B07        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16H22-B07-328012 | 13       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16H22-B07-330169 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04        | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-331220 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16k24-b04-332086 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-332086 | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-333120 | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24B04333121   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-333121 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-333143 | 5        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-333120 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 170402001        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17096708         | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17E04B02335335   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-335335 | 5        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17E04B02336882   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-336882 | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17e04-b02-338441 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-338441 | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17G14-B12        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-340175 | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-340176 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-341742 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17g14-b12-341743 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-341743 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02        | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18B02-344841  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-344841 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-344842 | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-345403 | 7        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-345404 | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18B02347991    | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02347991   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-347991  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-347992  | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-b02-347993  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-347993  | 7        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-351867  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 17LK18-B02-344841 | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02_357669  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-b02-0002    | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-353201  | 5        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-353202  | 8        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-353203  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-354809  | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-355065  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-355390  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-355657  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-357670  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-353202  | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18/12-B02-354809  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-357669  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1812-B02-353202   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1812-B02-353203   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-02          | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02         | 5        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02_357670  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-353202  | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-353203  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-355065  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-355390  | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-355391  | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-357669  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-357670  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-355391  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-353202  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-353203  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-354809  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-355065  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-355657  | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-B02-357669  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 18112-Bo2-353201  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19/L10F02-366943  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 1903014-01        | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03         | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360420  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360421  | 4        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360426  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19b06-b03-360603  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-360603  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19B06-B03-60603   | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23_B05_363805  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05         | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363804  | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363805  | 6        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363806  | 11       |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363808  | 2        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19G23-B05-363806  | 1        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02         | 3        |
| Fagron    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365320  | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge                      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-----------------------------|----------|
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365321            | 6        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02F02-365322             | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02365322             | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365322            | 10       |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365324            | 3        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365322            | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02                   | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-3669402           | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-366941            | 5        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10F02366942              | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-366942            | 7        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-366942CL0113/0619 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10F02366943              | 2        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-366943            | 9        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 19L10-F02-366945            | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 20F24-F03-374147            | 8        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 20F24-F03-374148            | 2        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 20F-24-F03-374148           | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21F11-B01-213854            | 4        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21f11-b01-217282            | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21F11-B01-217282            | 4        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21L16-B08-221088            | 2        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21L16-B08-216879            | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 21L6B08                     | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 22H25B08                    | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 22L20-B03-227672            | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 341743                      | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | 3713M-02835                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | B05-3638004                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | B05-3638006                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | B05-3680006                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0101/0417                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0103/0220                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0103/0220                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0103/0518                 | 3        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0105/0519                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0111/1018                 | 2        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL0113/0619                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | CL04645878                  | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | F02-3653202                 | 2        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | F02-3669401                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | F02-3669403                 | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | NS0292-M                    | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | NS0486M                     | 1        |
| Fagron                    | Clobetasolpropionat | NT0421M                     | 3        |
| Fargon/Phoenix 23.01.2018 | Clobetasolpropionat | 17E04-B02-338441            | 1        |
| Fargon                    | Clobetasolpropionat | 14C03-B07                   | 1        |
| Farmabios / Gehe          | Clobetasolpropionat | 15234003                    | 1        |
| Farmabios / Gehe          | Clobetasolpropionat | 18082703                    | 1        |
| Farmabios S.p.A./Cae...   | Clobetasolpropionat | 14338006                    | 1        |
| Farmabios S.p.A.          | Clobetasolpropionat | 18300204                    | 1        |
| Farmabios S.p.A/AHD       | Clobetasolpropionat | 18082708                    | 1        |
| Farmabios S.p.A/AHD       | Clobetasolpropionat | 18082718                    | 1        |
| Fgaron                    | Clobetasolpropionat | 15H26-B03                   | 1        |
| fgron Services B.V./ Gehe | Clobetasolpropionat | F02-3669401                 | 1        |
| Fiebig                    | Clobetasolpropionat | 1804002-01                  | 1        |
| Finteler Apotheke         | Clobetasolpropionat | 16K24-B04-333121            | 2        |
| Fischar                   | Clobetasolpropionat | 14188506                    | 1        |
| GEHE 21.03.2014           | Clobetasolpropionat | 1211021-02                  | 1        |
| Gehe amax                 | Clobetasolpropionat | 15439501                    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge                 | Spektren |
|--------------------------|---------------------|------------------------|----------|
| Gehe amax                | Clobetasolpropionat | 18300204               | 1        |
| Gehe/Euroh               | Clobetasolpropionat | 190301401              | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 10D21-N04              | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 12107606               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 12342306               | 2        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 12342310               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 12J25-N01              | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1408018-02             | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1408018-03             | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 14188504               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 15234003               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1606022-01             | 2        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 16106701               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 16106704               | 1        |
| GEHE                     | Clobetasolpropionat | 16G18-B02-324627       | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 170402001              | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1704020-01             | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 17096705               | 1        |
| GEHE                     | Clobetasolpropionat | 17096707               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 17096708               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1804002-01             | 1        |
| GEHE                     | Clobetasolpropionat | 18082702               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 18082703               | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 183002001              | 2        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-353203       | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 18I12-B02-355391       | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 1903014-01             | 2        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 20004302009            | 1        |
| GEHE                     | Clobetasolpropionat | 210017000003           | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 21001700013            | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 21001700018            | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 21001700025            | 2        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 2100700026             | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 2109003-01             | 1        |
| Gehe                     | Clobetasolpropionat | 23000426002            | 1        |
| gehe                     | Clobetasolpropionat | APCLPM03616C           | 1        |
| gehe                     | Clobetasolpropionat | Fagron23D-01B01-227673 | 1        |
| Geilenkirchen            | Clobetasolpropionat | 18082703               | 1        |
| Geilenkirchen            | Clobetasolpropionat | 192245011              | 1        |
| Geilenkirchen            | Clobetasolpropionat | 210017000003           | 1        |
| HCK                      | Clobetasolpropionat | 11/05-N06              | 1        |
| Hedinger/ Sanacorp       | Clobetasolpropionat | APAPL/035/E-12C        | 1        |
| Hedinger                 | Clobetasolpropionat | 1704020-01             | 1        |
| Henry Lamotte            | Clobetasolpropionat | 16106704               | 1        |
| Heyl/Noweda              | Clobetasolpropionat | 15234001               | 2        |
| Ichtyol / Noweda         | Clobetasolpropionat | 17325605               | 1        |
| Jenapharm/Noweda         | Clobetasolpropionat | 15234004               | 1        |
| Jenne                    | Clobetasolpropionat | 17325601               | 2        |
| Jenne                    | Clobetasolpropionat | 21001700001            | 1        |
| Jenne                    | Clobetasolpropionat | 21001700013            | 5        |
| L10                      | Clobetasolpropionat | 16106703               | 2        |
| L10                      | Clobetasolpropionat | 18082708               | 1        |
| L12                      | Clobetasolpropionat | 16106711               | 1        |
| L12                      | Clobetasolpropionat | 17325602               | 1        |
| Midas                    | Clobetasolpropionat | 16106704               | 2        |
| Midas                    | Clobetasolpropionat | 17096705               | 1        |
| Nachprüfung vom 19.06.17 | Clobetasolpropionat | 9302004                | 2        |
| Nachprüfung              | Clobetasolpropionat | 2082019-11             | 1        |
| Newchem / Gehe           | Clobetasolpropionat | 17096708               | 1        |
| Newchem S.p.A.           | Clobetasolpropionat | 192245008              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-------------------------|---------------------|-------------------|----------|
| Newchem/Phoenix         | Clobetasolpropionat | NZ0263M           | 2        |
| Newchem                 | Clobetasolpropionat | 15439504          | 2        |
| Noweda /Cealo           | Clobetasolpropionat | 18300209          | 1        |
| Noweda 6.4.17           | Clobetasolpropionat | 1606022-01        | 1        |
| Noweda/ Ichthyol        | Clobetasolpropionat | 15439503          | 1        |
| Noweda/Anzag            | Clobetasolpropionat | 13269504          | 3        |
| Noweda/EuRo             | Clobetasolpropionat | 1606022-01        | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 11300702          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 12342305          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 12342310          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 13134701          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 13134705          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 14338007          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 15234004          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 1606022-02        | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 16106720          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 17096706          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 17325605          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 17G14-B12-340175  | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 2        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 18300202          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 18300204          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 18300208          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 18300213          | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 1903014-01        | 2        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 192245003         | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 20004302006       | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 2005025-01        | 3        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 21001700003       | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 21001700025       | 1        |
| Noweda                  | Clobetasolpropionat | 2109003-01        | 3        |
| Oberlinden Apotheke     | Clobetasolpropionat | B0054/116010Mg60g | 1        |
| Parthe Apotheke         | Clobetasolpropionat | 96/21             | 1        |
| Ph.Eur 8.0              | Clobetasolpropionat | 16106709          | 1        |
| Phoenix 02.04.2014      | Clobetasolpropionat | 1211021-03        | 3        |
| Phoenix 24.11.2017      | Clobetasolpropionat | 17096706          | 1        |
| Phoenix 29.11.12        | Clobetasolpropionat | 700225            | 2        |
| Phoenix WE 29.04.17 ... | Clobetasolpropionat | 1606022-02        | 1        |
| Phoenix/Cealo           | Clobetasolpropionat | 17096701          | 1        |
| phoenix/fargon          | Clobetasolpropionat | 17L18-B02-345403  | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 13K08B30287728    | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 15439502          | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 16h22-b07-328012  | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 16H-B07-330169    | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 1704020-01        | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 1804002-01        | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 18082703          | 2        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 18082709          | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 183002001         | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 1903014-01        | 2        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 192245002         | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 192245011         | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 20004302002       | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 20004302003       | 2        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 200451305         | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 21001700007       | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 21001700003       | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 3063              | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 3365              | 1        |
| Phoenix                 | Clobetasolpropionat | 3366              | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz            | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Phönix Caesar u. Loretz    | Clobetasolpropionat | 13269508         | 1        |
| Phönix Gotha               | Clobetasolpropionat | 1108044-04       | 1        |
| Phönix Gotha               | Clobetasolpropionat | 1211021-02       | 3        |
| Phönix Gotha               | Clobetasolpropionat | 18082708         | 1        |
| phönix herne               | Clobetasolpropionat | 180400201        | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret...    | Clobetasolpropionat | 18300213         | 1        |
| Phönix/Apo-Ident           | Clobetasolpropionat | 1606022-02       | 1        |
| Phönix/Euro                | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat |                  | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 1211021-04       | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 13134701         | 1        |
| phönix                     | Clobetasolpropionat | 15439503         | 1        |
| phönix                     | Clobetasolpropionat | 15439504         | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 15H26-B03-312860 | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 16106703         | 1        |
| phönix                     | Clobetasolpropionat | 16106704         | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 17096706         | 2        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 1        |
| phönix                     | Clobetasolpropionat | 18082703         | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 18300204         | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 192245004        | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 20004302002      | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 2002025-01       | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 200990910        | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 21001700026      | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 2109003-01       | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 3161             | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | 3182             | 1        |
| Phönix                     | Clobetasolpropionat | F02-3653202      | 1        |
| PhönixWE24.10.2014 ...     | Clobetasolpropionat | 1211021-04       | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau    | Clobetasolpropionat | 13k08-b30-287727 | 1        |
| Röntgen                    | Clobetasolpropionat | 1804002-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 1108044-03       | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 12107608         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 12107609         | 2        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 1211021-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 12342310         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 13269507         | 1        |
| sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 13269508         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 13g23n01         | 1        |
| sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 14188506         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 15234003         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 1606022-02       | 2        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 18082708         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 18300204         | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 18I12-B02_357669 | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 192245004        | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 20004302009      | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 2005025-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 21001700003      | 2        |
| Sanacorp                   | Clobetasolpropionat | 21L16-B08-221088 | 1        |
| Sanacorp;19.03.15;87,60EUR | Clobetasolpropionat | 14C03-B07-293563 | 1        |
| Symbiotica / Gehe          | Clobetasolpropionat | 1408018-02       | 1        |
| Symbiotica / Gehe          | Clobetasolpropionat | 1408018-03       | 2        |
| Symbiotica / Noweda        | Clobetasolpropionat | 1704020-01       | 1        |
| Symbiotica Spec. Ing...    | Clobetasolpropionat | 19J02-F02-365322 | 1        |
| Symbiotica Spec./Phönix    | Clobetasolpropionat | 1108044-04       | 1        |
| Symbiotica Spec./Phönix    | Clobetasolpropionat | CL0-B12153/0711  | 1        |
| Symbiotica Spec.           | Clobetasolpropionat | 1211021-03       | 1        |
| symbiotica/gehe            | Clobetasolpropionat | 1211021-03       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------|---------------------|-------------|----------|
| Symbiotica/Noweda   | Clobetasolpropionat | CL0119/1217 | 1        |
| Symbiotica/Phönix   | Clobetasolpropionat | 1408018-02  | 1        |
| Symbiotica/Sanacorp | Clobetasolpropionat | 1408018-03  | 1        |
| Symbiotica          | Clobetasolpropionat | 2005025-01  | 2        |
| symbiotica          | Clobetasolpropionat | 2109003     | 1        |
| Symbiotitica/Noweda | Clobetasolpropionat | 1606022-01  | 1        |
| VDL                 | Clobetasolpropionat | 2109003-01  | 1        |
| WE: 20.01.16        | Clobetasolpropionat | 15234004    | 1        |

- 217 991 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 728 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clobetasolpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 740             | 0              | 148 391         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 950             | 0              | 173 293         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4078            | 93             | 217 991         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1892 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3684 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,7703 % (> 97,6984 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21092     | 21092                  | 0,00                         | 78,59                              |
| 21473     | 21473                  | 0,00                         | 57,12                              |
| 21611     | 21611                  | 0,00                         | 54,28                              |
| 21802     | 21802                  | 0,00                         | 118,81                             |
| 21896     | 21896                  | 0,00                         | 82,40                              |
| 22714     | 22714                  | 0,00                         | 54,19                              |
| 22724     | 21092                  | 6,03                         | 77,70                              |
| 24691     | 25349                  | 8,06                         | 53,34                              |
| 24904     | 24904                  | 0,00                         | 83,46                              |
| 25349     | 25349                  | 0,00                         | 52,77                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clonidinhydrochlorid                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20637-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Clonidinhydrochlorid    | 5     | 4     | 11    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 122,99                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 13I25-B07        | 21220     | 40       | 20131009           |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-311163 | 21966     | 60       | AR-18-FG-006797-02 |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-311163 | 22967     | 40       | 20140929           |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-311163 | 22967SI   | 40       | 20140929           |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 19B27-B02-361777 | 24687     | 40       | 20190607           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 22A26-B04-216708 | 26141     | 40       | 20220316   |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 22A26-B04-216708 | 26141SI   | 40       | 20220316   |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-216999 | 26142     | 40       | 20220505   |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-216999 | 26142SI   | 40       | 20220505   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 15L11-B01-332270 | 23228                | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 18B12-B04-353341 | 24443                | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 20D29-F02-374142 | 25785                | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 21F07-B03-213617 | 25907                | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-311163 | 21966SI <sup>†</sup> | 60       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 15L11-B01-332270 | 23228SI              | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 15L11-B01-332270 | 23410                | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 15L11-B01-332270 | 23410SI              | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 18B12-B04-353341 | 24443SI              | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 19B27-B02-361777 | 24687SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 20D29-F02-374142 | 25785SI              | 40       |
| Fagron    | Clonidinhydrochlorid | 21F07-B03-213617 | 25907SI              | 40       |

- 173 743 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 55 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz             | Charge            | Spektren |
|---------------------|----------------------|-------------------|----------|
|                     | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-225373  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-298642  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 14H11-B04-311163  | 42       |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 15L11-B01         | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 18B12-B04-353341  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 20D29-F02-3705608 | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 20D29-F02-370567  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 21F07-B03-213617  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-217792  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-221078  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 22B22-B03-225373  | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | 77543E004         | 1        |
| Fagron              | Clonidinhydrochlorid | F02-370567        | 1        |
| Regenbogen Apotheke | Clonidinhydrochlorid | 18B12-B04-353341  | 1        |

- 222 107 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 296 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clonidinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 500             | 0              | 173 743         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 55              | 0              | 222 107         |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



Die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 89,0909 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21220     | 21966              | 21,36                     | 207,38                          |
| 21966     | 21966              | 0,00                      | 228,64                          |
| 22967     | 21966              | 29,34                     | 205,03                          |
| 24687     | 21966              | 34,68                     | 205,52                          |
| 26141     | 21966              | 32,54                     | 205,38                          |
| 26142     | 21966              | 39,63                     | 207,16                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Clotrimazol                                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20000-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Clotrimazol             | 12    | 14    | 849   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Bifonazol | 42,83                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Clotrimazol | 13184113         | 21087     | 40       | 20130614   |
| Caelo     | Clotrimazol | 13224204         | 21114     | 40       | 20130815   |
| Caelo     | Clotrimazol | 13224220         | 21352     | 40       | 20130815   |
| Caelo     | Clotrimazol | 13224220         | 21353     | 40       | 20130815   |
| Caelo     | Clotrimazol | 153956           | 23791     | 40       | 20151215*  |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121         | 25649     | 40       | 20210330*  |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000123         | 25656     | 40       | 20210330*  |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1306036-01       | 21207     | 40       | 20130823   |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1510003          | 22229     | 60       | 20151111*  |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I21-N01        | 20794     | 40       | 20120322   |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36        | 21259     | 40       | 20140225   |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31        | 21264     | 40       | 20140319   |
| Fagron    | Clotrimazol | 22A21-B02-217361 | 26137     | 40       | 20220411   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 148 591 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Clotrimazol | 12320815         | 20861                | 30       |
| Caelo     | Clotrimazol | 171116           | 23322                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 17111616         | 23781                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 190161           | 24512                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 190162           | 24517                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117         | 26001                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 23001597         | 26834                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607046          | 22793                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1703028          | 23129                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1808028          | 24298                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1902004          | 24461                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 2007033          | 25300                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 2103024          | 25672                | 40       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 2301055          | 26582                | 40       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117         | 26001SI              | 10       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 2301055          | 26582SI              | 20       |
| Fagron    | Clotrimazol | 22A21-B02-217361 | 26137SI <sup>†</sup> | 20       |

- 173 643 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6521 Spektren von 1226 *Apo-Ident*-Kunden aus 901 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 847 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------|-------------|------------------|----------|
|                   | Clotrimazol | 1306036-01       | 1        |
|                   | Clotrimazol | 14C04-B30-291661 | 1        |
|                   | Clotrimazol | 20H26-F05-373737 | 1        |
|                   | Clotrimazol | 20H26-F05-373738 | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21000123010      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 2100411016       | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004116005      | 2        |
|                   | Clotrimazol | 21004116007      | 3        |
|                   | Clotrimazol | 21004116012      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004116013      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004116014      | 6        |
|                   | Clotrimazol | 21004116016      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004117005      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004117011      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004117016      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004117017      | 5        |
|                   | Clotrimazol | 21004117018      | 6        |
|                   | Clotrimazol | 21004117019      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21004117022      | 5        |
|                   | Clotrimazol | 2100416016       | 1        |
|                   | Clotrimazol | 2103024-01       | 1        |
|                   | Clotrimazol | 2103024-02       | 4        |
|                   | Clotrimazol | 2103024-03       | 1        |
|                   | Clotrimazol | 214116014        | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21D22-B03        | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21D22-B03-217092 | 2        |
|                   | Clotrimazol | 21I24-B11        | 1        |
|                   | Clotrimazol | 21I24-B11-213292 | 1        |
|                   | Clotrimazol | 22G29-B05-228695 | 1        |
|                   | Clotrimazol | 23010550-01      | 1        |
|                   | Clotrimazol | 2301055-01       | 7        |
|                   | Clotrimazol | caelo            | 1        |
| A.H.D.            | Clotrimazol | 14337801         | 1        |
| AHD 27.10 Ek.7,07 | Clotrimazol | 1607046          | 1        |
| AHD/EuRho         | Clotrimazol | 1902004-01       | 1        |
| AHD/Euro          | Clotrimazol | 1808028-02       | 1        |
| AHD/Hedinger      | Clotrimazol | 14337807         | 1        |
| AHD               | Clotrimazol | 13184105         | 1        |
| AHD               | Clotrimazol | 1703028-03       | 1        |
| AHD               | Clotrimazol | 1808028-01       | 1        |
| AHD               | Clotrimazol | 18A18-B05-352114 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge              | Spektren |
|-------------------------|-------------|---------------------|----------|
| AHD                     | Clotrimazol | 1902004-01          | 1        |
| AHD                     | Clotrimazol | 19B14-B01-359538    | 1        |
| Alliance Healthcare     | Clotrimazol | 1309034-01          | 1        |
| Alliance Healthcare     | Clotrimazol | 18147216            | 1        |
| Alliance Healthcare     | Clotrimazol | AP1510003-01C       | 1        |
| Allianz Healthcare      | Clotrimazol | 18g10-b06-355382    | 1        |
| Amoli / Gehe            | Clotrimazol | CLT/1505/0016B      | 2        |
| Amoli Organics Plot ... | Clotrimazol | 17J25-Bo6-349161    | 1        |
| Anzag                   | Clotrimazol | 14C04-B30-2916618   | 1        |
| Anzag                   | Clotrimazol | 15395610            | 1        |
| Anzag                   | Clotrimazol | 15G14-B06           | 1        |
| Anzag                   | Clotrimazol | 1703028-01          | 1        |
| Anzag                   | Clotrimazol | 2007033-02          | 1        |
| apo ident               | Clotrimazol | 1607046-02          | 1        |
| apo-ident               | Clotrimazol | 1902004-03          | 1        |
| ApoIdent                | Clotrimazol | 2103024-1           | 1        |
| Apo-klent               | Clotrimazol | 2103024-02          | 1        |
| apomix                  | Clotrimazol | 14B05-B36           | 1        |
| apomix                  | Clotrimazol | 15G14-B05-311100    | 1        |
| apomix                  | Clotrimazol | 15G14-B05-311103    | 3        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | 1703/0016CC         | 1        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | 1703028-02          | 1        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | 2007033-01          | 1        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | 2007033-02          | 1        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | AP1306036-01C       | 1        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | APCLT/1703/0016C    | 2        |
| Audor Pharma            | Clotrimazol | APCLT/1703/0016CC   | 4        |
| Beiersdorf              | Clotrimazol | 15395611            | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 1210039/02          | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 12320815            | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 14337817            | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 1607046-01          | 2        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 17360203            | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | 18147211            | 1        |
| Bombastus               | Clotrimazol | Validierungsmessung | 1        |
| Caello / Gehe           | Clotrimazol | 18147211            | 1        |
| cael                    | Clotrimazol | 19016208            | 2        |
| Caello/Anzag            | Clotrimazol | 14337815            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol |                     | 10       |
| Caelo                   | Clotrimazol | 10147203            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 10247328            | 3        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1070716             | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 108/AKD1            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11/22-N10           | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1105014-02          | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11081201            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11305506            | 2        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11305507            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11305511            | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11305513            | 8        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1150817/16234512    | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1170717             | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 11-K21-N19          | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1210030-02          | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 1210039-01          | 1        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 12159902            | 11       |
| Caelo                   | Clotrimazol | 12159904            | 2        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 12159911            | 2        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 12159913            | 9        |
| Caelo                   | Clotrimazol | 12159916            | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320805      | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320806      | 5               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320807      | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320808      | 11              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320809      | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320813      | 3               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320814      | 9               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12320815      | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1234567       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1259913       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12B27-N05     | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12E02-N12     | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12E30-N07     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 12I21-N04     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1306036       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 130603601     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1306036-01    | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1309034-02    | 3               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1309034-C1    | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13148007      | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13184103      | 10              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13184105      | 13              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13184111      | 7               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 131841111     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13184113      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 132234216     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1322401       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224201      | 21              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224204      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224210      | 11              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224211      | 5               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224212      | 8               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224214      | 9               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224215      | 3               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224216      | 9               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224217      | 9               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224218      | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224219      | 7               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224220      | 6               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224221      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13224225      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 132243218     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 13324204      | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1409027-02    | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1409027-03    | 3               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1409027-04    | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14101716      | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 141104C       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144905      | 17              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144911      | 13              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144912      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144913      | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144914      | 8               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144917      | 5               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14144918      | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 143337811     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14337801      | 14              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14337802      | 8               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14337807      | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 14337809      | 14              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Clotrimazol | 14337811          | 4        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337812          | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337813          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337814          | 9        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337815          | 10       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337816          | 17       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337817          | 17       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337818          | 14       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337819          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337824          | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337824NP        | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337827          | 10       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337828          | 13       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337829          | 20       |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337830          | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14337832          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14338712          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1437816           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14B05-B35         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14B05-B36-291167  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14B05-B36-291168  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14c04-b30-291656  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14C04-B30-291656  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14c04-B31         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14C04-B31-294939  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14c04-b31-299954  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14C04B31-299954   | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14C04-B31-299955  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 14C04-B32-291657  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1510003-01        | 4        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15295603          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395602          | 20       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395603          | 10       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395604          | 15       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395605          | 15       |
| Caelo     | Clotrimazol | 1539561           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395610          | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395611          | 13       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395613          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395614          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395615          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395617          | 12       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395618          | 20       |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395618I-81216/1 | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15395623          | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1539613           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 153965604         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 156546            | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15G14-B05-311101  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15G14-B05-311103  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15G14-B05-316483  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15G14-B06-311054  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 15G14-B06-311057  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 16051913          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 160614            | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 160704601         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1607046-01        | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1607046-02        | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 16131901          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1623417           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234501           | 8               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234502           | 5               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234503           | 19              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234504           | 11              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234505           | 30              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234506           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234509           | 11              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234511           | 20              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234512           | 19              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234513           | 26              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 162345135319       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234515           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234517           | 10              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234520           | 25              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234521           | 11              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234522           | 23              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 162345225555       | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234523           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16234525           | 7               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1623455            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B09-B06-3115007  | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B09B06311506     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B09-B06-311785   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B11-B04-320088   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B11-B04-322393   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16B11-B04-325221   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16E20-B10          | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16E20-B10-324555   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02_330236   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-329385   | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-329386   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-330216   | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-335773   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-344817   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 16J07-B02-344818   | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17/25-B06-345048   | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17011601           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1703028            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 170302801          | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1703028-01         | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1703028-02         | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 170302803          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1703028-03         | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1703028-0318147206 | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17053186           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 171113608          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111601           | 15              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111603           | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111604           | 8               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111605           | 19              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111606           | 30              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111608           | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1711161            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111612           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111613           | 27              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111615           | 27              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111616           | 35              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 17111617           | 5               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1711603            | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Clotrimazol | 1711604           | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1711605           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1711606           | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1711613           | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1711816           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17260204          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1736002001        | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 173600201         | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17360023          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17360201          | 30       |
| Caelo     | Clotrimazol | 17360202          | 35       |
| Caelo     | Clotrimazol | 17360203          | 16       |
| Caelo     | Clotrimazol | 17360204          | 29       |
| Caelo     | Clotrimazol | 17A19-B04         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17A19-B04-332097  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17A19-B04-340476  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17J25-B06-345045  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17J25-B06-345048  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 17J25-B06-347476  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18016104          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1808028-01        | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1808028-02        | 5        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18081408          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1814211           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147101          | 47       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147102          | 41       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147103          | 24       |
| Caelo     | Clotrimazol | 181471035763      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147201          | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147202          | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147203          | 38       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147206          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147208          | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147210          | 56       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147211          | 49       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147212          | 12       |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147215          | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147216          | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18147217          | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1847103           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1882321           | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1882404           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-347865  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-348429  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-349662  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18B05350778    | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-350780  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-350781  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-b05-352115  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-352115  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B05-353892  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18A18-B056-352115 | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18G10-B06-352425  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18G10-B06-352427  | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 18g10-b06-358825  | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 190016207         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 19015107          | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 190160106         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 1901606           | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 19016103          | 19       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016104            | 17              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016105            | 29              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016106            | 27              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016107            | 27              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016108            | 17              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016115            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016115P-191111-1  | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016116            | 29              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016119            | 23              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 190162001           | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016202            | 20              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016203            | 22              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016204            | 23              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016205            | 12              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016206            | 15              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016207            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016208            | 25              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016210            | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19016212            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 190200401           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1902004-01          | 4               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19052401            | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1906106             | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 190652002           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 1916202             | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 192004-03           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19B14-B01           | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19B14-B01-359537    | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19B14-B01-359539    | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 19J23-F06-367382    | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000              | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000000094008     | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000092005        | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000094003        | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000094004        | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000002005          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000004002          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000892006        | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009             | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000092002         | 16              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000092005         | 10              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000092006         | 23              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000092007         | 26              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009202          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009207          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094001         | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094002         | 22              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094003         | 24              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200000940033        | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094004         | 33              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094005         | 35              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094006         | 26              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009400601882404 | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094007         | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094008         | 20              |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094009         | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 20000094012         | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009404          | 2               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 2000009408          | 1               |
| Caelo            | Clotrimazol     | 200003904005        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Caelo     | Clotrimazol | 2000092002       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000092006       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000092007       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000094003       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000094004       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000094005       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2000094008       | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 200009402        | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20003904003      | 15       |
| Caelo     | Clotrimazol | 20003904004      | 36       |
| Caelo     | Clotrimazol | 20003904005      | 9        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20003904008      | 6        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2007033-01       | 4        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2007033-02       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2007033-03       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20111018         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20111115         | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20160801         | 5        |
| Caelo     | Clotrimazol | 20H26F05373737   | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21/24-B11-218638 | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 210000121002     | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121002      | 42       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121003      | 27       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121004      | 46       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121005      | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121006      | 22       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121008      | 11       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121009      | 24       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121010      | 25       |
| Caelo     | Clotrimazol | 210001210101     | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000121013      | 14       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000123006      | 15       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000123008      | 18       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000123010      | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000123011      | 9        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21000211006      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 210004116005     | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2100121009       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116001      | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116003      | 4        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116005      | 7        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116006      | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116007      | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116008      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004116014      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117001      | 10       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117003      | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117004      | 5        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117005      | 8        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117007      | 15       |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117011      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117013      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117016      | 2        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117017      | 4        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117018      | 3        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117019      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 21004117022      | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2100417005       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 2103024-01       | 1        |
| Caelo     | Clotrimazol | 210302402        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz    | Charge              | Spektren |
|---------------------------|-------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Clotrimazol | 2103024-03          | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 21-24-B11-218638    | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 2217Q-01276         | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 26071305            | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 310316-5-461        | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 311111              | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 3335                | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 3456575             | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 412091-2-P          | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 415050-2-P          | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 418072-1-P          | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 5117E-01276         | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 700135-0006         | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 8638446             | 2        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 94006               | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | 94008               | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | AP1510003-01C       | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | Fagron              | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | HCZ14218            | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | HCZ20120            | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | P-21091821/18147203 | 1        |
| Caelo                     | Clotrimazol | PC85                | 1        |
| Caeolo/Gehe               | Clotrimazol | 16234521            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Clotrimazol | 21004117016         | 1        |
| Caesar & Loretz /Phönix   | Clotrimazol | 2000094004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21004117007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016108            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000092006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 200000094005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123008         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016202            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016103            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Sana | Clotrimazol | 21004117011         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 18147203            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094003         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000092006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016205            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clotrimazol | 18147211            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clotrimazol | 21000121010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Clotrimazol | 21004117004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016105            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016106            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123008         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Clotrimazol | 18147211            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 19016204            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 20000092007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 20000094002         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Clotrimazol | 20000094004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 21000121006         | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge         | Spektren |
|---------------------------|-------------|----------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 21000123011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Clotrimazol | 21004117005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000092006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121013    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21004116001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016105       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016203       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016206       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Clotrimazol | 20003904004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 18147102       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Pho  | Clotrimazol | 21000121004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21004116001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21004116003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21004117022    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121013    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123006    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000123010    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016119       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016203       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 19016204       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000092005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000092007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20000094006    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 20003904004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121003    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121009    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | 21000121010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | AP210225-03    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Clotrimazol | AP210622-01    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 16J07B02344817 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 17111604       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 17360204       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 17A19-B04      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 18147103       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 18147203       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 18147210       | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Clotrimazol | 18147211       | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>     | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 18147212      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 18147216      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 18147217      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016104      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016105      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016106      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016107      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016108      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016116      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016119      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 190162001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016202      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016203      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016204      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016205      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016206      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19016208      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 1902004-02    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 19076708      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000092002   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000092005   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000092006   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000092007   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094004   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094005   | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094006   | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094008   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20000094012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 2000094004    | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 2000094006    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20003904002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20003904003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20003904004   | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20003904005   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 20003904008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121002   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121003   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121004   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121006   | 21              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121009   | 12              |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Clotrimazol     | 21000121009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121010   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000121013   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000123003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000123006   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000123008   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000123010   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21000123011   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004116001   | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004116005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004116007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004116014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004117001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Clotrimazol     | 21004117003   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz    | Charge             | Spektren |
|--------------------------|-------------|--------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117004        | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117005        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117007        | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117011        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117013        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117016        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117017        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117018        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21004117022        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Clotrimazol | 21124-B11-213292   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Clotrimazol | 20000092006        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Clotrimazol | 20000094006        | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...  | Clotrimazol | 20003904003        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden   | Clotrimazol | 18147211           | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden   | Clotrimazol | 19016204           | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden   | Clotrimazol | 20000094004        | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...  | Clotrimazol | 18147203           | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...  | Clotrimazol | 20000092005        | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...  | Clotrimazol | 21000121002        | 2        |
| Caesar & Loretz/Noweda   | Clotrimazol | 20000094002        | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda   | Clotrimazol | 20000094005        | 1        |
| Caesar & Loretz/Sanacorp | Clotrimazol | 18147210           | 1        |
| Caesar & Loretz          | Clotrimazol | 16234504           | 1        |
| Caesar & Loretz          | Clotrimazol | H20160502          | 1        |
| Caesar u Loretz          | Clotrimazol | 15395613           | 1        |
| Caesar u Loretz          | Clotrimazol | 16234501           | 1        |
| Caesar&Lorenz / Gehe     | Clotrimazol | 19016199           | 1        |
| Caesar&Lorenz            | Clotrimazol | 21000121002        | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH,1...  | Clotrimazol | 16234509           | 1        |
| caesar&loretz GmbH,P...  | Clotrimazol | 15395614           | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ ...  | Clotrimazol | 16234522           | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Clotrimazol | 13184111           | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Clotrimazol | 14337807           | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH       | Clotrimazol | 14337814           | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix    | Clotrimazol | 14144912           | 1        |
| Caesar&LoretzGmbH, P...  | Clotrimazol | 18147212           | 1        |
| Caesar/Gehe              | Clotrimazol | 20000092006        | 2        |
| Caesar/Lorenz            | Clotrimazol | 12320814           | 1        |
| Caesar/Lorenz            | Clotrimazol | 13224201           | 3        |
| Caleo                    | Clotrimazol | 15395610           | 1        |
| CALO                     | Clotrimazol | 17360204           | 1        |
| Cealo/ Anzag             | Clotrimazol | 1703028-01         | 2        |
| Cealo/GEHE               | Clotrimazol | 18147101           | 2        |
| Cealo/Phoenix            | Clotrimazol | 19016106           | 1        |
| Cealo/Sanacorp           | Clotrimazol | 1902004-03         | 1        |
| Cealo                    | Clotrimazol | 15395610           | 1        |
| Cealo                    | Clotrimazol | 17111612           | 1        |
| Cealo                    | Clotrimazol | 18147210           | 1        |
| Delta                    | Clotrimazol | 1607046-01         | 1        |
| Dr. Wolff                | Clotrimazol | 1409027-04         | 2        |
| E Plus                   | Clotrimazol | 1703028-02         | 1        |
| E Plus                   | Clotrimazol | 1808028-01         | 2        |
| EuRho / Phoenix          | Clotrimazol | 1703028-01         | 1        |
| EuRho / Phoenix          | Clotrimazol | 2103024-02         | 4        |
| EuRho /Gehe              | Clotrimazol | 1409027-02         | 1        |
| EuRho AHC                | Clotrimazol | 1306036-01         | 1        |
| EuRho Noweda             | Clotrimazol | 2007033-02         | 1        |
| EuRho Noweda             | Clotrimazol | 2103024-01         | 1        |
| EuRho/ Anzag             | Clotrimazol | 220629(2103024-01) | 1        |
| EuRho/ Fiebig            | Clotrimazol | 2007033-01         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| EuRho/ Phoenix            | Clotrimazol     | 160704602     | 1               |
| EuRho/ Phönix             | Clotrimazol     | 1703028-02    | 1               |
| EuRho/Gehe                | Clotrimazol     | 2007033-01    | 1               |
| EuRho/Gehe                | Clotrimazol     | 2103024-01    | 1               |
| EuRho/Kehr                | Clotrimazol     | 1703028-02    | 1               |
| EuRho/Phoenix             | Clotrimazol     | 1210039-02    | 1               |
| EuRho/Phoenix             | Clotrimazol     | 1409027-01    | 1               |
| EuRho/Phoenix             | Clotrimazol     | 2007033-01    | 2               |
| EuRho/Phoenix             | Clotrimazol     | 2007033-03    | 1               |
| EuRho/Phönix              | Clotrimazol     | 1210039-2     | 1               |
| EuRho/Phönix              | Clotrimazol     | 1808028-01    | 1               |
| Eurho/Phönix              | Clotrimazol     | 200703302     | 1               |
| EuRho/Sanacorp            | Clotrimazol     | 16234522      | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1108053-02    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1203040-02    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1203040-03    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1210039-02    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1306036-01    | 2               |
| eurho                     | Clotrimazol     | 1309034-01    | 1               |
| eurho                     | Clotrimazol     | 1309034-02    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1309034-02    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1409027-01    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1703028-01    | 2               |
| Eurho                     | Clotrimazol     | 1703028-02    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 18080028-01   | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1808028-01    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1902004-01    | 5               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1902004-02    | 3               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 1902204-01    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 2007033-01    | 2               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 2007033-02    | 1               |
| EuRho                     | Clotrimazol     | 2103024-01    | 2               |
| EuRhoPh/Ph                | Clotrimazol     | 1902004-02    | 2               |
| EuRhoPh/Ph                | Clotrimazol     | 2007033-0130  | 1               |
| Euro /BAUMANN             | Clotrimazol     | 2007033-01    | 1               |
| Euro Gehe                 | Clotrimazol     | 1808028-01    | 1               |
| Euro OCT Pharma/ Sanacorp | Clotrimazol     | 1409027-04    | 1               |
| Euro OT/Gehe              | Clotrimazol     | 1409027-03    | 2               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     |               | 5               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1008028       | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1105014-01    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 110501402     | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1105014-02    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1108053-01    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1108053-02    | 2               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 11808028-01   | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1202004-03    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1203040       | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1203040-01    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 120304002     | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1203040-02    | 8               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1203040-03    | 9               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 12082013C     | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1209211276    | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 121003901     | 3               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1210039-01    | 24              |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1210039-02    | 22              |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1306036       | 1               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 130603601     | 3               |
| Euro OTC                  | Clotrimazol     | 1306036-01    | 39              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1306306-01       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 130636-01        | 2        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1309034          | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 130903401        | 5        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1309034-01       | 21       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 130903402        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1309034-02       | 21       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1309054-02       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1314Q1276        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 13418014         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027          | 6        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027_03       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 140902701        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027-01       | 29       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 140902702        | 3        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027-02       | 44       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027-02Mg10g  | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027-03       | 22       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1409027-04       | 30       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 140927-01        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 140927-02        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 14144914         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 14C04-B31-291660 | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 150003-01        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 150003-02        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 15010003-01      | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 15042014C        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 15072014A        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 151000           | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 151000-01        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1510003_01       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 151000301        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1510003-01       | 57       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1510003-02       | 24       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 151003-01        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1605003C         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607045-01       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607046          | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607046-0        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 160704601        | 5        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607046-01       | 71       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 160704602        | 2        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607046-02       | 39       |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1607064-01       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16074046-01      | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 160802801        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1609046-01       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16234504         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16234505         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16234511         | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16B11-B04-320088 | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 16J07-B02-341842 | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 170028-01        | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1703025-03       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1703028          | 5        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1703028/03       | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 170302801        | 7        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 1703028-01       | 117      |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 170302801-01     | 1        |
| Euro OTC  | Clotrimazol | 170302802        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1703028-02         | 72              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1703028-02         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 170302803          | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1703028-03         | 61              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 17053183           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 170615C/1703028-01 | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 17111606           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 17360201           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 17A021             | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 17J25B06347476     | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 180002801          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 180028-01          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808018-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808025-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808028            | 4               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808028_01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808028_02         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 180802801          | 5               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808028-01         | 126             |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 180802802          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808028-02         | 75              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1808828-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 18147211           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1828028-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 19016108           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190200-02          | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902001-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004            | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004_01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190200401          | 7               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004-01         | 172             |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004-01HZC14218 | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190200402          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004-02         | 82              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190200403          | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1902004-03         | 56              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190202004-02       | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190204-01          | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 190204-03          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 19022004-01        | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 19024004-01        | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 1904004-02         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 192004-01          | 2               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 20007033-01        | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007003-01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033            | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033_01         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 200703301          | 4               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033-01         | 131             |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033-02         | 60              |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033-03         | 8               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2007033-1          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 200733-02          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 20130512           | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 20160801           | 5               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 203024-02          | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 206718             | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2103024            | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 2103024_02         | 1               |
| Euro OTC         | Clotrimazol     | 210302401          | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz    | Charge           | Spektren |
|------------------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2103024-01       | 64       |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 210302402        | 2        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2103024-02       | 33       |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2103024-03       | 3        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2103024-04       | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2103025-01       | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 21052015B        | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 21122013A        | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 213024-02        | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 220425D          | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 22091806         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 22122014B        | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2214A-01276      | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 230105501        | 3        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2301055-01       | 3        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 23121408         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2313M01276       | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2785             | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 2881             | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 30011402         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 30062002         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 3118A-01276      | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 3912E-01276      | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 40714/05         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 41(1808028-01)   | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 4216M01276       | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 4216M-01276      | 2        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 6051501          | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | 700135           | 2        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | H20160502        | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | HCZ00720         | 1        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | HCZ06718         | 3        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | HCZ07720         | 3        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | HCZ14218         | 4        |
| Euro OTC         | Clotrimazol | HCZ20120         | 2        |
| euro//Noweda     | Clotrimazol | 1808028-01       | 1        |
| EUro/AHD         | Clotrimazol | 1210039-01       | 2        |
| Euro/Gehe        | Clotrimazol | 1607046-02       | 1        |
| Euro/Gehe        | Clotrimazol | 1703028-03       | 1        |
| Euro/Gehe        | Clotrimazol | 18A18-B05-350778 | 1        |
| Euro/Noweda      | Clotrimazol | 1510003-02       | 1        |
| EURO/Noweda      | Clotrimazol | 190200401        | 1        |
| Euro/Phönix      | Clotrimazol | 1510003-02       | 1        |
| Euro/Phönix      | Clotrimazol | 1808028-01       | 1        |
| Euro/Phönix      | Clotrimazol | 1902004-01       | 2        |
| Euro/Sanacorp    | Clotrimazol | 1703028-02       | 1        |
| Euro/Sanacorp    | Clotrimazol | 1808028-01       | 2        |
| Euro             | Clotrimazol | 1510003-01       | 2        |
| Euro             | Clotrimazol | 160704601        | 1        |
| EuRoh/ Gehe      | Clotrimazol | 1808028-01       | 2        |
| Euroo / Phönix   | Clotrimazol | 1409027-02       | 3        |
| Europ Ots Pharma | Clotrimazol | 13184105         | 1        |
| Europharm/Otto   | Clotrimazol | 1203040-01       | 1        |
| Europharm/Otto   | Clotrimazol | 1203040-02       | 1        |
| europharma       | Clotrimazol | 1306036-01       | 1        |
| EuroTOC / Noweda | Clotrimazol | 1409027-03       | 1        |
| Fagron           | Clotrimazol | 21/24-B11-213293 | 2        |
| Fagron           | Clotrimazol |                  | 5        |
| Fagron           | Clotrimazol | 10G10B06-352427  | 1        |
| Fagron           | Clotrimazol | 11A05-N14        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Clotrimazol | 11E17-N10         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 11F30-N14         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 11G15-N10         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 11K21-N19         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 11L12-N10         | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12/21-N01         | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12/21-N04         | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1210039-01        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1221n04           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1221N04           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12721-N01         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12a05-n10         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12A05-N10         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12B27-N05         | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12e02-N12         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12E02-N12         | 9        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12E30-N02         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12E30-N07         | 11       |
| Fagron    | Clotrimazol | 12F02-N12         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I16-N04         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I21-N01         | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I21N04          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I21-N04         | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12K15-N01         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 12I21-N04         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1309034-01        | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 13224201          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 13C25-N10         | 9        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1409027-02        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14223201          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14337801          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14337818          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14337827          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-293542  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-293543  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05-b35-293544  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-293544  | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-294932  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05-b35-294935  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05B35294935    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-294935  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05-b35-299941  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-299941  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B35-299944  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36         | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05B36291165    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36-291165  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05b36291166    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05-b36-291166  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36-291166  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14b05-B36-291167  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05B36291167    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36-291167  | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36-291168  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B05-B36-2991166 | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B06-B06         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B06-B06-299942  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14B06-B06-299943  | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B30         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B30-291656  | 10       |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B30-291661  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04B31          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31         | 8        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B312-299959 | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-291660  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-294939  | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-294940  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-294951  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-294952  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-299954  | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-299955  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-299959  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B31-299960  | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04B32291657    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14C04-B32-291657  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 14E26-B02         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1510003-01        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05         | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05-311100  | 12       |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05-311101  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05-311102  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05-311103  | 13       |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B05-316483  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06-211057  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06-31105   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15g14-b06-311054  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14B06311054    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14B06-311054   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06-311054  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06-311055  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-B06-311056  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 15G14-Bo5-311101  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 160704602         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16234521          | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16607-B02-333606  | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B09-B06         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B09-B06-311506  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B09-B06-311507  | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B09-B06-311785  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B11B04          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B11-B04         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B11-B04-320088  | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B11-B04-322393  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16B11-B04-327611  | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16BB11B04327611   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-317566  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-321597  | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-321598  | 11       |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-32197   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-324555  | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-326010  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16E20-B10-327349  | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07_B02         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07-B02         | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07-B02-329385  | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07-B02-329386  | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07-B02-330216  | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 16J07-B02-330236  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-3335773    | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-333606     | 3               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-335773     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-337573     | 3               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-338283     | 8               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-340511     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16j07-b02-340513     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-340513     | 7               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-340513-201 | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07B02341842       | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-341842     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-344816     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-344817     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-344818     | 8               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07B02347864       | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J07-B02-347864     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 16J23-F06-365713     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 1703028-01           | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 1703028-03           | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17111613             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17360201             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-804-38560      | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04_332114     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-332097     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04332114      | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-332114     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-334768     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-336568     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-336581     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-338560     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-338577     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-340476     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-B04-336568     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17A19-SB04-332097    | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06            | 3               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345044     | 5               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345045     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345048     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345049     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345406     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-345407     | 3               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-347476     | 5               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-349130     | 2               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17j25-B06-349161     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-349161     | 6               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-Bo6-345045     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 17J25-B06-349161     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18147101             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18147102             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18147217             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18610_B06            | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18B05             | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05            | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05-344819     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05-347865     | 10              |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18a18-b05-348429     | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05348429      | 1               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05-348429     | 4               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05-349662     | 5               |
| Fagron           | Clotrimazol     | 18A18-B05-3496662    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge                | Spektren |
|-----------|-------------|-----------------------|----------|
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-350778      | 9        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05350780       | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-350780      | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-350781      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18B05352114        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-352114      | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18a18-b05-352115      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-352115      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18B05353892        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-353892      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-355041      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18A18-B05-355042      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06             | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-352425      | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-352426      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-352427      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06352708       | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-352708      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-b06-353348      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-353348      | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-354620      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-355382      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-355401      | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 18G10-B06-358825      | 12       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19/23-F06-367383      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1902004-01            | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19814-B01-363547      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B01363546           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01             | 8        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01_363546      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-259532      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359531      | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19b14-b01-359532      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359532      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19b14-b01-359537      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14B01359537        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359537      | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359538      | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359539      | 11       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-359540      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19b14-b01-361607      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-361607      | 8        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-361608      | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14B01361609        | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-361609      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-361610      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-363546      | 20       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-363546/4320 | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-363547      | 9        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-363557      | 13       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B1-363557       | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19B14-B01-363557      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23                 | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19j23-06-367383       | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06_365713      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06_367381      | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-365713      | 10       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-3673803     | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-367381      | 5        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23F06-367382       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz    | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------|---------------------|----------|
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-367382    | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19j23-f06-367383    | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06367383     | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-367383    | 14       |
| Fagron    | Clotrimazol | 19J23-F06-367383    | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 1A1-B05-34765       | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 2007033-01          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20111018            | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20120603            | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20151112-3          | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20170427Ma9         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20171127Ma1         | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02           | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02_369401    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02-0369401   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02-369401    | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02-369402    | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20b27f02369403      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27F02369403      | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02-369403    | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27F02-370980     | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20B27-F02-370980    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H19-F01           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H19-F01_37345     | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H19-F01-373455    | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H19-F01-373456    | 8        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05           | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-3737302   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373732    | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373733    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373736    | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373737    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20h26-f05-373738    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26F05373738      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373738    | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373739    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F05-373740    | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F06           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 20H26-F06-373736    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 200H26-F05-373739   | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21/24-B11-213289    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21/24-B11-213289Fag | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21/24-B11-218638    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21124-B11-218638    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 2124-B11            | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21B12-B10-216242    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21D22-B03-217092    | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21D22-B03-217713    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21H13B14213291      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21H13-B14-213291    | 7        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21I24-B11-213289    | 2        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21I24B11213292      | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21I24-B11-213292    | 6        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21I24-B11-213293    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21I24-B11-218638    | 3        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21124-B11           | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 21124-B11-218638    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 22A21-B02-217360    | 4        |
| Fagron    | Clotrimazol | 22A21-B02-217361    | 1        |
| Fagron    | Clotrimazol | 22A21-B02-221730    | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron                      | Clotrimazol | 22A21-B02-217360  | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 2616A-01276       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 20B27-F02-369403  | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 3716Q-01276       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 4812E-01276 (NP)  | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 6C16MU1           | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 700120-0003       | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 700135-0003       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 8556777           | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | 9041304           | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | A21130J001        | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | B01-3616009       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | B01-3635406       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | B01-3635507       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | B11-213289        | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | C22H17CIN2        | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1307/0065A    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/150570016b    | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/160/00058     | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1604/00227A   | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1604/0027A    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1607/0060A    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1709/0067B    | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1711/0077A    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1805/00468    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1805/0046B    | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1805/0064B    | 3        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/1901/0002A    | 5        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT/2001/0006A    | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | CLT-1805-0046B    | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F01-3734506       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F0236940001       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F02-3694001       | 4        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F02-3709800       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F05-3737302       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F06-3657103       | 1        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F06-3673801       | 2        |
| Fagron                      | Clotrimazol | F06-3673803       | 3        |
| Fagron                      | Clotrimazol | HCZ11520          | 3        |
| Fargon/ Phoenix             | Clotrimazol | 18G10-B06-358825  | 1        |
| Fargon/Noweda               | Clotrimazol | 18G-10-B06-355401 | 1        |
| Fargon/Noweda               | Clotrimazol | 19B14-B01-363557  | 1        |
| Fargon/Phönix               | Clotrimazol | 18147103          | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 16234511          | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 17J25-B06-345406  | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 18A18-B05-350778  | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 18g10-b06-355401  | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 18G10-B06-355401  | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 19B14-B01-363547  | 1        |
| Fargon                      | Clotrimazol | 20B27-F02-369403  | 1        |
| Fargon / Noweda             | Clotrimazol | 16E20-B10-324555  | 1        |
| Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR | Clotrimazol | 12E30-N07         | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 1607046-01        | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 1607046-02        | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 1703028           | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 1703028-03        | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 1808028-02        | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 18147101          | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 20000092006       | 1        |
| Fiebig                      | Clotrimazol | 20000094008       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>  | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Finteler Apotheke | Clotrimazol     | 16234501          | 1               |
| Finteler Apotheke | Clotrimazol     | 16234509          | 1               |
| Fischar/Gehe      | Clotrimazol     | 20111018          | 1               |
| Fragon            | Clotrimazol     | 19B14-B01-363557  | 1               |
| Fragon            | Clotrimazol     | 21H13-B14-218610  | 1               |
| Fragron/noweda    | Clotrimazol     | 17A19-B04         | 1               |
| Fragron/noweda    | Clotrimazol     | CLT/1601/0005B    | 1               |
| Gatt-Koller       | Clotrimazol     | 1801870           | 1               |
| Gatt-Koller       | Clotrimazol     | 201714s9          | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 14B05-B35-294935  | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 1607046-02        | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 16J07-B02-330216  | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 17111608          | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 1808028-01        | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 19J23-F06-365713  | 1               |
| Gehe amax         | Clotrimazol     | 20000092005       | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1108053-01        | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 11K21-N19         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 12/21-N01         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 121003902         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1306036-01        | 3               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1309034-01        | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 13184103          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 13224216          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1409027-02        | 2               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 14337815          | 2               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 14337819          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 14B05B35294935    | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 14B05-B35-294935  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 14C04-B31-294952  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 15G14-B05         | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 1607046-02        | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16234505          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16234511          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16234513          | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 16234513          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16E20-B10-321598  | 2               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 16J07-B02         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16j07-b02-330216  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 16J07-B02-330216  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1703028-02        | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17111603          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17111605          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17111616          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17360201          | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 17360202          | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 177111613         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17A19-B04         | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17A19-B04-338560  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17J25-B06-0345044 | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17J25-B06-345048  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 17J25-B06-345407  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1808028-01        | 4               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 1808028-02        | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 18147101          | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 18147103          | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 18147103          | 1               |
| GEHE              | Clotrimazol     | 18147210          | 2               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 18A18-B05-350778  | 1               |
| Gehe              | Clotrimazol     | 18G10-B06         | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz    | Charge            | Spektren |
|--------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Gehe                     | Clotrimazol | 18G10-B06-0046B   | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 18G10-B06-358825  | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 19016106          | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 19016108          | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 19016116          | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 1902004-02        | 2        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 1902004-03        | 2        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 200000094004      | 1        |
| gehe                     | Clotrimazol | 20000092002       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 20000092006       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 20000094003       | 2        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 20000094006       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 2007033-02        | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21000123006       | 2        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21004116005       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21004116007       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21004116014       | 3        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21004117007       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 21004117016       | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 2103021-01        | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 2103024-01        | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | 2301055-01        | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | CLT/1805/0046B    | 1        |
| Gehe                     | Clotrimazol | HCZ14218          | 1        |
| Geilenkirchen            | Clotrimazol | 17360204          | 1        |
| Geilenkirchen            | Clotrimazol | 20000094004       | 1        |
| Guangzhou Hanpu Phar...  | Clotrimazol | 14337819          | 1        |
| Guangzhou Hanpu Phar...  | Clotrimazol | 1409027-03        | 1        |
| Guangzhou Hanpu Phar...  | Clotrimazol | 1510003-01        | 1        |
| Guangzhou Hanpu Phar...  | Clotrimazol | 1510003-02        | 1        |
| Guangzhou Hanpu Pharmac. | Clotrimazol | 1703028-02        | 1        |
| Halcyon Labs             | Clotrimazol | 19016104          | 1        |
| Halcyon / Noweda         | Clotrimazol | 18147210          | 1        |
| Halcyon Labs / Gehe ...  | Clotrimazol | 18147103          | 1        |
| Halcyon Labs Pvt. Lt...  | Clotrimazol | 20000094006       | 1        |
| Halcyon Labs Pvt.Ltd...  | Clotrimazol | 18147101          | 1        |
| Halcyon Labs Pvt         | Clotrimazol | 20003904004       | 1        |
| Halcyon Labs/            | Clotrimazol | 19016105          | 1        |
| Halcyon Labs             | Clotrimazol | 1808028-02        | 1        |
| Halcyon Labs             | Clotrimazol | 20000094005       | 1        |
| Halcyon/Link & Eccius    | Clotrimazol | W8269             | 1        |
| Halcyon/Noweda           | Clotrimazol | 20000094008       | 1        |
| Halcyon/Noweda           | Clotrimazol | HCZ14518          | 1        |
| Halcyon/Noweda           | Clotrimazol | HCZ14718          | 1        |
| Halycon Labs / Fiebig    | Clotrimazol | HCZ06718          | 1        |
| Hedinger/Alliance H.     | Clotrimazol | 15395617          | 2        |
| Hedinger/Gehe            | Clotrimazol | 1703028-02        | 1        |
| Henry Lamotte oils GmbH  | Clotrimazol | 18147203          | 1        |
| Jenne                    | Clotrimazol | 18147103          | 1        |
| Jenne                    | Clotrimazol | 20000092006       | 1        |
| Kehr                     | Clotrimazol | 1808028-01        | 1        |
| Kehr                     | Clotrimazol | 18g10-b06-3533348 | 1        |
| Kehr                     | Clotrimazol | 18g10-b06-353348  | 1        |
| Kehr                     | Clotrimazol | 2103024-02        | 1        |
| Klenk                    | Clotrimazol | 16B09-B06-311785  | 1        |
| Klosterring              | Clotrimazol | 16234512          | 1        |
| Klosterring              | Clotrimazol | 17111615          | 2        |
| Klosterring              | Clotrimazol | 6234505           | 1        |
| L12                      | Clotrimazol | 16234512          | 1        |
| L12                      | Clotrimazol | 17111606          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| L12                      | Clotrimazol     | 17360204         | 1               |
| Link & Eccius (Halcyo... | Clotrimazol     | W8269            | 1               |
| Maros Arznei GmbH        | Clotrimazol     | 13184105         | 1               |
| Martin Apo               | Clotrimazol     | 31117/1          | 1               |
| Midas                    | Clotrimazol     | 1703028-01       | 1               |
| Midas                    | Clotrimazol     | 1703028-03       | 1               |
| Midas                    | Clotrimazol     | 1808028-02       | 1               |
| Mvda_15.01.2019          | Clotrimazol     | 18147102         | 1               |
| Nachprüfung              | Clotrimazol     | 2082019-4        | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 20003904003      | 1               |
| Noveda 06.11.2019        | Clotrimazol     | 19016119         | 1               |
| Noveda 07.07.2015        | Clotrimazol     | 14144913         | 1               |
| Noveda 17.7.2019         | Clotrimazol     | 19016105         | 1               |
| Noveda Fiebig 15.05...   | Clotrimazol     | 20000092002      | 1               |
| Noveda Taucha            | Clotrimazol     | 19016206         | 1               |
| Noveda/EuRho             | Clotrimazol     | 2103024-01       | 1               |
| Noveda/Fargon            | Clotrimazol     | 17A19-B04-336568 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1203040-03       | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 13224201         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 13224217         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1409027          | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1409027-02       | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 14337801         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 14337816         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1510003-01       | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 15G14-B05-316483 | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 16234511         | 3               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 16234517         | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 16J07-B02-329386 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 16j07-b02-341842 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1703028-01       | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 17111608         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 17360201         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 17360203         | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 17J25-B06-345044 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18147203         | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18147211         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18147212         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18A18-B05        | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18G10-B06        | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18G10-B06-352425 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 18G10-B06-358825 | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19016104         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19016107         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19016202         | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19016204         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19016208         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19020004-01      | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1902004_01       | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 1902004-02       | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 19B14-B01-359539 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 20000094005      | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 2007033-01       | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 2007033-02       | 2               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 20111115         | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 20H26-F05-373738 | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 20H26-F05-373739 | 4               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 21000121002      | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 21000123008      | 1               |
| Noveda                   | Clotrimazol     | 21000123011      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Noweda                 | Clotrimazol     | 21004117001      | 1               |
| Noweda                 | Clotrimazol     | 2103024-03       | 1               |
| Noweda                 | Clotrimazol     | 21H13-B14-213291 | 2               |
| Noweda                 | Clotrimazol     | 22A21-B02-221730 | 1               |
| Oberlinden Apotheke    | Clotrimazol     | 201401300378     | 2               |
| p&m cosmetics/gehe     | Clotrimazol     | 16J07-B02-335773 | 2               |
| Phö/Dr.Wolff           | Clotrimazol     | 19016108         | 1               |
| Phoenix 23.10.14 5,50  | Clotrimazol     | 1309034-02       | 1               |
| Phoenix 24.04.2017     | Clotrimazol     | 1607046-02       | 1               |
| PHOENIX am 22.01.2014  | Clotrimazol     | 1306036-01       | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 12A05-N10        | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 1309034-02       | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 13224215         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 14337812         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 14c04b31         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 1607046-01       | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 16234509         | 1               |
| phoenix                | Clotrimazol     | 16234512         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 16B11-B04-327611 | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 17111601         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 17111603         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 18147102         | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 1902004-01       | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 1902004-02       | 2               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 191381012        | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 20000092006      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 20000094003      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 20003904004      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 21000121002      | 1               |
| phoenix                | Clotrimazol     | 21000121004      | 3               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 21000121006      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 21004117016      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 21004117017      | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 3088             | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 3237             | 1               |
| Phoenix                | Clotrimazol     | 79879            | 1               |
| Phönix Gotha           | Clotrimazol     | 14337811         | 1               |
| Phönix Gotha           | Clotrimazol     | 16J07-B02-344816 | 1               |
| Phönix WE:23.10.17 ... | Clotrimazol     | 16234521         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     |                  | 1               |
| phönix                 | Clotrimazol     | 11305513         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 13C25-N10        | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 1409027-01       | 1               |
| phönix                 | Clotrimazol     | 14337818         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 15395618         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 1607046-01       | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 16234505         | 1               |
| phönix                 | Clotrimazol     | 16234512         | 1               |
| phönix                 | Clotrimazol     | 16B11-B04-327611 | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 1703028-03       | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 17111603         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 17111604         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 17111608         | 2               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 17360203         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 18147103         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 18147203         | 1               |
| PHÖNIX                 | Clotrimazol     | 18147203         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 18147212         | 1               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 18G10-B06-354620 | 2               |
| Phönix                 | Clotrimazol     | 19016104         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Phönix           | Clotrimazol     | 19016108         | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 19016116         | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 19016203         | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 19016205         | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 1902004-01       | 2               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 1902004-02       | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 1902004-03       | 2               |
| PHÖNIX           | Clotrimazol     | 19b14b01363546   | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 20000092007      | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 2007033-01       | 1               |
| PHÖNIX           | Clotrimazol     | 200703301        | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 2007033-03       | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 200742407        | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 201033-01        | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 20160801         | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 21000121002      | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 21004116007      | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 21004117022      | 1               |
| Phönix           | Clotrimazol     | 2103024-01       | 1               |
| Röntgen          | Clotrimazol     | 1703028-01       | 5               |
| Röntgen          | Clotrimazol     | 1808028-01       | 3               |
| Röntgen          | Clotrimazol     | 1902004-03       | 1               |
| Röntgen          | Clotrimazol     | 2007033-02       | 1               |
| Röntgen          | Clotrimazol     | 2103024-01       | 1               |
| Sanacorp/Caela   | Clotrimazol     | 17111603         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 105/AKD1         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 109/AKD3         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 109/AKD6         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 1203040-03       | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 12159902         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 1230805          | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 12320814         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 13184105         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 13224214         | 2               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 13224219         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 14144905         | 1               |
| sanacorp         | Clotrimazol     | 14144918         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 14337817         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 15g14-b05-311100 | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 16E20-B10-327349 | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 16J07-B02-330216 | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 16J07-B02-338283 | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 1703028-02       | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 170302803        | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 17360201         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 17360203         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 18147102         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 18147210         | 2               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 18147211         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 18147212         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 1882321          | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 18G10-B06        | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 19016116         | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 19016203         | 3               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 19016208         | 2               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 19B14-B01-359537 | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 20000094006      | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 20000094008      | 1               |
| sanacorp         | Clotrimazol     | 20003904004      | 1               |
| Sanacorp         | Clotrimazol     | 20003904005      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Sanacorp                | Clotrimazol | 200703302         | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 20H19-F01         | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 20H26-F05         | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 21000121006       | 2        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 21000123008       | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 21000123010       | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 21004116014       | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | 21D22-B03-217092  | 1        |
| Sanacorp                | Clotrimazol | APCLT/1703/0016CC | 1        |
| Sino Phyto              | Clotrimazol | 13224210          | 2        |
| Stumpf                  | Clotrimazol | 12159902          | 1        |
| Vdl 14.07.14            | Clotrimazol | 13224225          | 1        |
| VDL;11.06.15;27,90EUR   | Clotrimazol | 14337807          | 1        |
| WE Phönix.01.12.2016... | Clotrimazol | 15395618          | 1        |
| wepa/Sanaco             | Clotrimazol | 14337819          | 1        |

- 215 641 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 424 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clotrimazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 540             | 0              | 148 591         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 600             | 0              | 173 643         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6437            | 84             | 215 641         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,7119 % (> 98,6658 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20794     | 22229              | 6,06                      | 61,07                           |
| 21087     | 23791              | 9,20                      | 63,44                           |
| 21114     | 23791              | 8,91                      | 59,70                           |
| 21207     | 25649              | 7,36                      | 55,40                           |
| 21259     | 25649              | 10,10                     | 58,11                           |
| 21264     | 25656              | 4,75                      | 55,98                           |
| 21352     | 22229              | 8,39                      | 60,06                           |
| 21353     | 22229              | 8,86                      | 59,68                           |
| 22229     | 22229              | 0,00                      | 63,57                           |
| 23791     | 23791              | 0,00                      | 58,13                           |
| 25649     | 25649              | 0,00                      | 52,96                           |
| 25656     | 25656              | 0,00                      | 53,72                           |
| 26137     | 25656              | 25,36                     | 47,48                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Coffein</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20962-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Coffein; Coffein, wasserfrei; Coffeinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Coffein                 | 7     | 8     | 90    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Coffein* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Coffeincitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 113,89                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Coffein  | 12317911   | 21089     | 40       | 20121113   |
| Caelo     | Coffein  | 12317911   | 21205     | 40       | 20121113   |
| Caelo     | Coffein  | 13233105   | 21456     | 60       | 20131008   |
| Caelo     | Coffein  | 13233104   | 21548     | 60       | 20131008   |
| Euro OTC  | Coffein  | 1211012-01 | 20962     | 40       | 1412248    |
| Euro OTC  | Coffein  | 1808017    | 24199     | 40       | 20180905*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Coffein  | 1909022          | 24980     | 40       | 20191022*  |
| Fagron    | Coffein  | 22A19-B05-219102 | 26161     | 40       | 20220531   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Coffein  | 15082303         | 22823                | 40       |
| Caelo     | Coffein  | 21001749         | 25798                | 50       |
| Caelo     | Coffein  | 23000642         | 26711                | 40       |
| Euro OTC  | Coffein  | 1603009          | 22517                | 40       |
| Euro OTC  | Coffein  | 1703006          | 23140                | 40       |
| Euro OTC  | Coffein  | 1907006          | 24784                | 40       |
| Euro OTC  | Coffein  | 2001041          | 25079                | 40       |
| Euro OTC  | Coffein  | 2205020          | 26201                | 40       |
| Caelo     | Coffein  | 23000642         | 26711SI              | 20       |
| Euro OTC  | Coffein  | 2205020          | 26201SI              | 20       |
| Fagron    | Coffein  | 22A19-B05-219102 | 26161SI <sup>†</sup> | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 853 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 361 Spektren von 237 *Apo-Ident*-Kunden aus 94 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cof-fein*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 89 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
| ACM       | Coffein  | 22002096001 | 1        |
|           | Coffein  | 22002096010 | 1        |
|           | Coffein  | 2205020-02  | 2        |
|           | Coffein  | KNC1294J14  | 2        |
| apo-ident | Coffein  | 1808017-01  | 1        |
| Bombastus | Coffein  | 1307049-01  | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 11076807    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 11111111    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 12093402    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 12093410    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 12093418    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 1211012-01  | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 12317902    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 12317904    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 12317906    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 12317909    | 8        |
| Caelo     | Coffein  | 12317914    | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 13233105    | 4        |
| Caelo     | Coffein  | 13233111    | 6        |
| Caelo     | Coffein  | 1503020-01  | 2        |
| Caelo     | Coffein  | 15054704    | 3        |
| Caelo     | Coffein  | 15054709    | 3        |
| Caelo     | Coffein  | 15082311    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 15082315    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 15372012    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 15375006    | 4        |
| Caelo     | Coffein  | 15375007    | 5        |
| Caelo     | Coffein  | 15375012    | 6        |
| Caelo     | Coffein  | 15375013    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 1703006-01  | 4        |
| Caelo     | Coffein  | 17133704    | 1        |
| Caelo     | Coffein  | 17173704    | 10       |
| Caelo     | Coffein  | 17173705    | 10       |
| Caelo     | Coffein  | 17173707    | 4        |
| Caelo     | Coffein  | 180119002   | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------|-------------|----------|
| Caelo                   | Coffein  | 18011901    | 6        |
| Caelo                   | Coffein  | 18011902    | 6        |
| Caelo                   | Coffein  | 18011906    | 9        |
| Caelo                   | Coffein  | 18011911    | 13       |
| Caelo                   | Coffein  | 18011915    | 8        |
| Caelo                   | Coffein  | 18011920    | 13       |
| Caelo                   | Coffein  | 18011928    | 8        |
| Caelo                   | Coffein  | 18077906    | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 1808017-01  | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 19000754002 | 12       |
| Caelo                   | Coffein  | 21000088004 | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 21000088006 | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 21001749004 | 2        |
| Caelo                   | Coffein  | 21001749006 | 2        |
| Caelo                   | Coffein  | 21001749014 | 2        |
| Caelo                   | Coffein  | 21001749015 | 2        |
| Caelo                   | Coffein  | 22002096001 | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 3212E-01281 | 1        |
| Caelo                   | Coffein  | 9301807     | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Coffein  | 22002096001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Coffein  | 21001749002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Coffein  | 21001749004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Coffein  | 19000754002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Coffein  | 180119002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 180119001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 180119002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 18011912    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 18011915    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 18011920    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 18011928    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 19000754002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21000088004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21000088006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21001749004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21001749006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21001749014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 21001749015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Coffein  | 22002096001 | 1        |
| EuRho                   | Coffein  | 17030006-02 | 2        |
| EuRho                   | Coffein  | 1808017-02  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  |             | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1109017-01  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1211012-01  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1211012-02  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1307049-01  | 4        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1404026-01  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1411015-01  | 4        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1503020-01  | 6        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1503020-02  | 8        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1603009/01  | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 160300901   | 2        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1603009-01  | 2        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1603009-02  | 4        |
| Euro OTC                | Coffein  | 163009-01   | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 16462119    | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1703006     | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1703006-01  | 23       |
| Euro OTC                | Coffein  | 1703006-02  | 9        |
| Euro OTC                | Coffein  | 17173704    | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1808017     | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge              | Spektren |
|-------------------------|----------|---------------------|----------|
| Euro OTC                | Coffein  | 1808017_01          | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1808017-01          | 7        |
| Euro OTC                | Coffein  | 180801702           | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1808017-02          | 3        |
| Euro OTC                | Coffein  | 180881701           | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1818017-02          | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 18212023            | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 18808017-01         | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1907006-01          | 4        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1907006-1           | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 1909022-01          | 5        |
| Euro OTC                | Coffein  | 2001041-01          | 3        |
| Euro OTC                | Coffein  | 2001041-02          | 8        |
| Euro OTC                | Coffein  | 2205020-02          | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 26081406            | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 291001903           | 2        |
| Euro OTC                | Coffein  | 31071701            | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 325241AX20          | 1        |
| Euro OTC                | Coffein  | 5101701             | 1        |
| EUro/AHD                | Coffein  | 121012-01           | 1        |
| EUro/AHD                | Coffein  | 1307049-01          | 1        |
| Euro/Noweda             | Coffein  | 1703006-01          | 1        |
| Fagron                  | Coffein  | 15H11-B02           | 1        |
| Fagron                  | Coffein  | 17173704            | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix   | Coffein  | 5898/12135213       | 2        |
| Gatt-Koller             | Coffein  | 1803747             | 1        |
| Gehe                    | Coffein  | 18011915            | 2        |
| Merck                   | Coffein  | MerckReagenziensatz | 1        |
| Noweda/Caesar & Lore... | Coffein  | 21001749014         | 1        |
| Noweda                  | Coffein  | 1404026-01          | 1        |
| Noweda                  | Coffein  | 2001041-01          | 1        |
| Phoenix                 | Coffein  | 1808017-01          | 1        |
| Phönix                  | Coffein  | 1603009-02          | 1        |
| Reagenz                 | Coffein  |                     | 1        |
| Sanacorp                | Coffein  | 19000754002         | 1        |
| siegfried pharma che... | Coffein  | 1909022-01          | 1        |
| Siegfried PharmaChem... | Coffein  | 1808017-01          | 1        |

- 221 801 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 216 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 390             | 0              | 173 853         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 351             | 10             | 221 801         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4615 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,2299 % (> 96,3989 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20962     | 20962              | 0,00                      | 230,76                          |
| 21089     | 24199              | 7,12                      | 237,71                          |
| 21205     | 24199              | 6,42                      | 236,78                          |
| 21456     | 24980              | 7,97                      | 234,81                          |
| 21548     | 20962              | 10,45                     | 224,52                          |
| 24199     | 24199              | 0,00                      | 239,75                          |
| 24980     | 24980              | 0,00                      | 244,28                          |
| 26161     | 24199              | 23,19                     | 254,09                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Coffeincitrat</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20701-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Coffeincitrat; Coffeini citras; Coffeinum citricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Coffeincitrat           | 4     | 2     | 30    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Coffein                          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Coffein-Natriumbenzoat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Theophyllin                      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Theophyllin-Ethylendiamin        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 112,17                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Coffeincitrat | 12C16-N03 | 20701     | 40       | 1403477    |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|---------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron      | Coffeincitrat | 15A05-B03-318006 | 22530     | 40       | 20150115           |
| Fagron      | Coffeincitrat | 15A05-B03-318006 | 22531     | 40       | 20150115           |
| Gatt-Koller | Coffeincitrat | 1783/05140715    | 21844     | 60       | AR-15-FG-014994-01 |
| Gatt-Koller | Coffeincitrat | 22J00881         | 26626     | 40       | 20220718           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz      | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|---------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron      | Coffeincitrat | 15A05-B03-302746 | 21734                | 60       |
| Gatt-Koller | Coffeincitrat | 4065/11164916    | 23112                | 40       |
| Fagron      | Coffeincitrat | 15A05-B03-302746 | 22729                | 40       |
| Gatt-Koller | Coffeincitrat | 22J00881         | 26626SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 82 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant        | Substanz      | Charge           | Spektren |
|------------------|---------------|------------------|----------|
| AHD              | Coffeincitrat | 13B08-N02        | 1        |
| Caelo            | Coffeincitrat | 11F21-N05        | 1        |
| Caelo            | Coffeincitrat | 13D30-N02        | 1        |
| Caelo            | Coffeincitrat | 15A05-B03-302746 | 1        |
| Caelo            | Coffeincitrat | 15A05-B03-307309 | 1        |
| Caelo            | Coffeincitrat | 15A05-B03-318006 | 2        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 10c23-n02        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 10H02-N02        | 2        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 11082015A        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 11C29-N04        | 2        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 12C16-N03        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 12J05-N06        | 3        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 12J05-N06        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 13B08N02         | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 13B08-N02        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 13D30-N02        | 9        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 13D30-No2        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15A05B03         | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15A05-B03        | 3        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15a05-b03-302746 | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15A05-B03-302746 | 11       |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15A05-B03-307135 | 3        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15a05-b03-318006 | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 15A05-B03-318006 | 11       |
| Fagron           | Coffeincitrat | 2002311282       | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 204311282        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 26021401         | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 2714E-01282      | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 2813E1282        | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 3314E-01282      | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 3513I-01282      | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 3914U-01282      | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 4213U01282       | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | 5013U01282       | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | CCC1205          | 1        |
| Fagron           | Coffeincitrat | CCD-1401         | 3        |
| Fargon/Phoenix   | Coffeincitrat | 15A05-B03-302746 | 1        |
| Fargon           | Coffeincitrat | 12J05-N06        | 1        |
| Fgron            | Coffeincitrat | 2013Q-01282      | 1        |
| Gehe             | Coffeincitrat | 13B08-N02        | 1        |
| Noweda           | Coffeincitrat | CCC-1101         | 1        |
| Phoenix          | Coffeincitrat | 15A05-B03        | 1        |
| Rondell Apotheke | Coffeincitrat | 15A05-B03-307309 | 1        |

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 222 080 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 274 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffeincitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 211             | 9              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 81              | 1              | 222 080         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Coffeincitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 95,9091 % (> 94,5455 %)  |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,7805 % (> 95,1220 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20701     | 20701              | 0,00                      | 343,31                          |
| 21844     | 21844              | 0,00                      | 281,29                          |
| 22530     | 20701              | 24,50                     | 343,61                          |
| 22531     | 20701              | 29,70                     | 344,29                          |
| 26626     | 21844              | 102,71                    | 262,68                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Colistinsulfat                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20318-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Colistinsulfat; Colistini sulfas; Colistinum sulfuricum; Polymyxin E sulfat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Colistinsulfat          | 10    | 9     | 14    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Gramicidin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Leucin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylalanin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Serin              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Threonin           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tyrosin            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 29,99                  | 19,02                          |
| Bacitracin                               | 37,45                  | 13,54                          |
| Calciumpantothenat                       | 73,90                  | 37,59                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Amphotericin B                           | >50                    | 46,94                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 52,83                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 54,82                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 65,05                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 65,98                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 68,67                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 69,89                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 73,66                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 77,69                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Estriol                                  | >50                    | 79,04                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 86,91                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 102,95                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 130,34                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 150,51                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 157,42                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 200,78                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 202,16                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 232,18                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 272,85                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 318,38                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 325,14                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 329,15                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 386,08                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 517,41                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 518,28                         |
| Fructose                                 | >50                    | 555,64                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1602026C | 22974     | 40       | 20160418   |
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1602026C | 23027     | 40       | 20160418   |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1406001-01       | 21619     | 60       | 1508600    |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1507044          | 21852     | 60       | 20150817*  |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1602021          | 22371     | 60       | 20160307*  |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1606008          | 22695     | 40       | 20160704*  |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 2009035          | 25431     | 40       | 20200930*  |
| Fagron       | Colistinsulfat | 13G05-N01        | 20915     | 40       | 20130719   |
| Fagron       | Colistinsulfat | 13G05-N01        | 21209     | 40       | 20130719   |
| Fagron       | Colistinsulfat | 14E02-B03        | 21346     | 40       | 1501654    |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16F03-B01-324216 | 22973     | 40       | 20160706   |
| Fagron       | Colistinsulfat | 20F18-B04-201974 | 25667     | 50       | 20200706   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 550 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 581 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 405 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|--------------|----------------|------------------|-----------|----------|
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1603034C | 23026     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1406002-01       | 21700     | 45       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1709009          | 23616     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1710041          | 23866     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1905016          | 24769     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1908007          | 24836     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 2001039          | 25087     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 2301012          | 26653     | 40       |
| Fagron       | Colistinsulfat | 22B14-B10-219015 | 26182     | 40       |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 2301012          | 26653SI   | 20       |
| Fagron       | Colistinsulfat | 22B14-B10-219015 | 26182SI   | 20       |

- 173 838 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.



| Lieferant    | Substanz       | Charge           | Spektren |
|--------------|----------------|------------------|----------|
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1601026C | 1        |
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1603034C | 2        |
| Audor Pharma | Colistinsulfat | APKB-CS-1610012C | 1        |
| Caelo        | Colistinsulfat | 1602021-01       | 1        |
| Euro OTC     | Colistinsulfat | 1507044-01       | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 15E15-B01-315340 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16F03-B01        | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16F03-B01_322758 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16f03-b01-324216 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16F03-B01-324216 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 16J03-B10-330367 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 17E09-B04-342085 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 17j24-b03-342638 | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 20K06-B03-202435 | 2        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 21G20_B09213652  | 1        |
| Fagron       | Colistinsulfat | 21G20-B08-215430 | 1        |

- 222 144 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Colistinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 512             | 38             | 148 581         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 405             | 0              | 173 838         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 18              | 0              | 222 144         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 93,0909 % (> 92,5455 %)  |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5185 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20915     | 21619              | 8,76                      | 49,48                           |
| 21209     | 21619              | 8,09                      | 45,21                           |
| 21346     | 21346              | 0,00                      | 36,66                           |
| 21619     | 21619              | 0,00                      | 46,13                           |
| 21852     | 21852              | 0,00                      | 37,11                           |
| 22371     | 22371              | 0,00                      | 53,70                           |
| 22695     | 22695              | 0,00                      | 38,24                           |
| 22973     | 21852              | 3,22                      | 36,69                           |
| 22974     | 21852              | 16,60                     | 35,84                           |
| 23027     | 21346              | 17,03                     | 35,52                           |
| 25431     | 25431              | 0,00                      | 59,37                           |
| 25667     | 22695              | 23,42                     | 37,45                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cyanocobalamin / Methylcobalamin                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003566-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin / Methylcobalamin; Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum; Mecobalamin; Methylcobalamin; Vitamin B12

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Cyanocobalamin / Methylcobalamin | 16    | 9     | 32    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Bacitracin                               | 40,79                  | 15,03                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | 44,54                  | 24,50                          |
| :                                        | :                      | :                              |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 29,12                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 30,01                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 43,62                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 47,27                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 55,54                          |
| Estriol                                  | >50                    | 55,78                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 59,66                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 73,38                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 74,67                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 81,33                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 104,34                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 120,76                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 128,68                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 136,11                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 140,91                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 158,81                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 160,63                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 163,85                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 191,13                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 196,26                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 265,17                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 292,89                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 329,09                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 384,25                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 409,24                         |
| Fructose                                 | >50                    | 417,80                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 13342803   | 21299     | 40       | AR-15-FG-005429-01 |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 13342807   | 21479     | 60       | AR-15-FG-014917-01 |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 13342807   | 21479SI   | 30       | AR-15-FG-014917-01 |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 160154     | 22441     | 60       | 20160309*          |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 160154     | 22441SI   | 60       | 20160309*          |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1305040-01 | 21635     | 60       | AR-15-FG-005214-01 |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1506035    | 21867     | 60       | 20150708*          |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1506035    | 21867SI   | 60       | 20150708*          |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1506035    | 21872     | 60       | 0000010479         |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1506035    | 21872SI   | 45       | 0000010479         |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1604017    | 22536     | 30       | 20160509*          |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1604017    | 22536SI   | 30       | 20160509*          |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1812011    | 24465     | 40       | 20190205*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1207019-01 | 20743     | 40       | 1402501            |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1401032-01 | 21721     | 60       | 8778               |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1510002    | 22234     | 60       | 20151201*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1401032    | 22239     | 60       | 20151201*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1601043    | 22379     | 60       | 20160209*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1804006    | 24072     | 40       | 20180420*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1809001    | 24311     | 40       | 20180925*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1904002    | 24775     | 40       | 20190806*          |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 2002014    | 25135     | 40       | 20200401*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1075 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 16 verschiedenen Chargen.
- 148 056 Spektren aus insgesamt 2733 Chargen von 479 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 16015411    | 23761                | 40       |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 162215      | 23790                | 40       |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 21001468003 | 25976                | 40       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1907030     | 24965                | 40       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 2109009     | 25868                | 50       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 2206015     | 26272                | 40       |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 1711031     | 23885                | 40       |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 2006003     | 25412                | 40       |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 2202009     | 26097                | 40       |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 13342807    | 21479SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Cyanocobalamin  | 21001468003 | 25976SI              | 40       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1604017     | 22536SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 1907030     | 24965SI              | 40       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 2109009     | 25868SI              | 50       |
| Euro OTC  | Cyanocobalamin  | 2206015     | 26272SI              | 40       |
| Euro OTC  | Methylcobalamin | 2202009     | 26097SI              | 20       |

- 173 643 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 804 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 38 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz       | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------|-------------------|----------|
|           | Cyanocobalamin | 19I20-B04-1955509 | 1        |
| Caelo     | Cyanocobalamin | 16015405          | 1        |
| Caelo     | Cyanocobalamin | 1604017-01        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 18016001         | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 18016010         | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 19088601         | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 19120-B04        | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 21001468003      | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 21001468005      | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 9324102          | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 9324113          | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 9351704          | 1        |
| Caelo                   | Cyanocobalamin  | 9373503          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Cyanocobalamin  | 9324102          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cyanocobalamin  | 16221501         | 1        |
| EuRho                   | Cyanocobalamin  | 1812011-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 1601043-02       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 1711031-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 1804006-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 1809001-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 2002014-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 2006003-01       | 3        |
| Euro OTC                | Methylcobalamin | 2006003-02       | 1        |
| Euro OTC                | Cyanocobalamin  | 5061204          | 1        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 10K02-N05        | 2        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 10K02-N05        | 1        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 13124-B01-292062 | 1        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 15H31-B02-315113 | 1        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 17A27-B04        | 1        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | 17A27-B04-339672 | 2        |
| Fagron                  | Cyanocobalamin  | B04-3396702      | 1        |
| faron                   | Cyanocobalamin  | 18/10-B01-357181 | 1        |
| Spinnrad/Phoenix        | Cyanocobalamin  | 1217331032       | 1        |

- 222 124 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 276 Chargen von 718 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1075            | 0              | 148 056         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 600             | 0              | 173 643         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 37              | 1              | 222 124         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin* / *Methylcobalamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,4419 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,3684 % (> 89,4737 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20743     | 20743              | 0,00                      | 71,09                           |
| 21299     | 21299              | 0,00                      | 52,51                           |
| 21479     | 21479              | 0,00                      | 57,73                           |
| 21635     | 21635              | 0,00                      | 45,38                           |
| 21721     | 21721              | 0,00                      | 107,00                          |
| 21867     | 21867              | 0,00                      | 47,09                           |
| 21872     | 21872              | 0,00                      | 61,59                           |
| 22234     | 22234              | 0,00                      | 40,79                           |
| 22239     | 22239              | 0,00                      | 67,54                           |
| 22379     | 22379              | 0,00                      | 55,90                           |
| 22441     | 22441              | 0,00                      | 96,82                           |
| 22536     | 22536              | 0,00                      | 89,31                           |
| 24072     | 24072              | 0,00                      | 52,11                           |
| 24311     | 24311              | 0,00                      | 61,07                           |
| 24465     | 24465              | 0,00                      | 75,37                           |
| 24775     | 24775              | 0,00                      | 73,72                           |
| 25135     | 25135              | 0,00                      | 101,91                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24437-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat; Cyproheptadinhydrochlorid; Cyproheptadini hydrochlorid-um-1,5-hydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe              | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 133,88                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Cyproheptadinhydrochlorid... | 16K07-B01-350645 | 24437     | 40       | 1906179    |
| Fagron    | Cyproheptadinhydrochlorid... | 21H10-B06-219299 | 26634     | 40       | 20211207   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Cyproheptadinhydrochlorid... | 20K20-B05-202444 | 26076                | 40       |
| Fagron    | Cyproheptadinhydrochlorid... | 20K20-B05-202444 | 26076SI              | 20       |
| Fagron    | Cyproheptadinhydrochlorid... | 21H10-B06-219299 | 26634SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24437     | 24437              | 0,00                      | 195,47                          |
| 26634     | 24437              | 23,29                     | 196,11                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cyproteronacetat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20593-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetat; Cyproteronum aceticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cyproteronacetat        | 8     | 7     | 64    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cortisonacetat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Hydrocortisonacetat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Medroxyprogesteronacetat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Methylprednisolonacetat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Prednisolonacetat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Progesteron              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Testosteron              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Testosteronpropionat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prilocainhydrochlorid    | 66,35                  | —                              |
| ⋮                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Oxybutyninhydrochlorid   | >50                    | 84,05                          |
| Prednicarbat             | >50                    | 105,56                         |
| Amitriptylinhydrochlorid | >50                    | 118,47                         |
| Capsaicin                | >50                    | 157,58                         |
| Levocarnitin             | >50                    | 160,76                         |
| Natriumcitrat            | >50                    | 205,18                         |
| Tetracain                | >50                    | 212,65                         |
| Valin                    | >50                    | 245,59                         |
| Methoxsalen              | >50                    | 346,49                         |
| Norethisteronacetat      | >50                    | 367,61                         |
| Chininhydrochlorid       | >50                    | 378,73                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Alfatradiol               | >50                    | 384,39                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 472,13                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 516,32                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 614,11                         |
| Triclosan                 | >50                    | 1558,46                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2142,10                        |
| Saccharose                | >50                    | 2285,78                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APCPA140201CP    | 23988     | 40       | 20140617   |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APX03-181002-m0C | 24814     | 40       | 20181213   |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1611003          | 22875     | 40       | 20161201*  |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1810017          | 24317     | 40       | 20181108*  |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13C11-N02        | 21262     | 40       | 1501534    |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13J16-No4        | 21985     | 75       | 1602654    |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 15I11-B01-322117 | 22665     | 40       | 20150921   |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 17D11-B07-333693 | 23238     | 40       | 20170501   |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 17D11-B07-333693 | 23238SI   | 20       | 20170501   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 375 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 756 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 631 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|--------------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1903011          | 24609                | 40       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1910022          | 24957                | 40       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2003045          | 25270                | 40       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2101023          | 25532                | 40       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2205022          | 26192                | 40       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352728 | 24289                | 40       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 22I13-B01-228645 | 26826                | 40       |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APCPA140201CP    | 23988SI <sup>†</sup> | 20       |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APX03-181002-m0C | 24814SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1611003          | 22875SI <sup>†</sup> | 30       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1810017          | 24317SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1903011          | 24609SI              | 20       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1910022          | 24957SI              | 22       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2003045          | 25270SI              | 30       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2101023          | 25532SI              | 31       |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2205022          | 26192SI              | 32       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13J16-No4        | 21985SI <sup>†</sup> | 23       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 15I11-B01-322117 | 22665SI <sup>†</sup> | 33       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352728 | 24289SI              | 20       |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 22I13-B01-228645 | 26826SI              | 30       |

- 173612 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 104 Spektren von 60 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



| Lieferant    | Substanz         | Charge           | Spektren |
|--------------|------------------|------------------|----------|
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APCPA140201CP    | 2        |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | APX03-181002-m0C | 1        |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | cpa140201cp      | 1        |
| Audor Pharma | Cyproteronacetat | X03-181002-m0C   | 1        |
| Caelo        | Cyproteronacetat | 13j16-n04        | 1        |
| Caelo        | Cyproteronacetat | 17D11-B07-334581 | 3        |
| Caelo        | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352728 | 1        |
| Caelo        | Cyproteronacetat | CPA150301        | 1        |
| Ebert-Jacobi | Cyproteronacetat | 16K09-B04-329036 | 1        |
| Eu Rho/XX    | Cyproteronacetat | 2003045-01       | 2        |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 1502038-01       | 1        |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2003045-01       | 2        |
| Euro OTC     | Cyproteronacetat | 2101023-01       | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 11L22-N02        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 12D02-N13        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 12F25-N09        | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 12J24-N02        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 12L19-N05        | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13/09-N03        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13/16-N04        | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13j16n04         | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13J16-N04        | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 13j16-no4        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 15H04-B06-311064 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 15I11-B01-315381 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 16K09-B04-329037 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 17D11-B07        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 17D11-B07-336729 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 17D11-B07-338440 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18041805         | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18B05_B05_346309 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18B05-346308     | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18B05-B05-346307 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18B05-B05-346309 | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352307 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352728 | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-354474 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-354475 | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-354476 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-355388 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-358855 | 3        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 18G25-B02-358856 | 4        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04        | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04_363300 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19a23-b04-363300 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-363300 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-363301 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-363302 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23B04367910   | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04367910  | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-367910 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-363301 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 19A23-B04-367910 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 20101807         | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 20K11-F01        | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 20K11-F01-376807 | 1        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 21F22-B04-213628 | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 21L17-B02        | 2        |
| Fagron       | Cyproteronacetat | 21L17-B02-217596 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz         | Charge           | Spektren |
|---------------|------------------|------------------|----------|
| Fagron        | Cyproteronacetat | 21L17-B02-217628 | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | 22113-B01-228645 | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | 20K11-F01-376805 | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | 20K11-F01-376805 | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | 8B11-N06         | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | B0392/110020     | 3        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | B04-3664709      | 1        |
| Fagron        | Cyproteronacetat | EU-CPA-170301    | 1        |
| Fargon/Noweda | Cyproteronacetat | 18G25-B02-352729 | 1        |
| Fargon/Noweda | Cyproteronacetat | 18G25-B02-354476 | 1        |
| Sanacorp      | Cyproteronacetat | 18B05-B05-346307 | 1        |

- 222 058 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 241 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyproteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 375             | 0              | 148 756         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 631             | 0              | 173 612         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 104             | 0              | 222 058         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0491 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 94,2308 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21262     | 21262              | 0,00                      | 108,11                          |
| 21985     | 21985              | 0,00                      | 108,84                          |
| 22665     | 21985              | 2,74                      | 112,83                          |
| 22875     | 22875              | 0,00                      | 110,53                          |
| 23238     | 21985              | 3,70                      | 107,94                          |
| 23988     | 21985              | 2,55                      | 107,90                          |
| 24317     | 24317              | 0,00                      | 108,89                          |
| 24814     | 21985              | 3,99                      | 110,78                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20530-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat; Cysteini hydrochloridum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 8     | 4     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 102,58                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1701012    | 23003     | 40       | 20170207*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1706023    | 23548     | 40       | 20170721*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1807010-01 | 24188     | 40       | 20180808   |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1901012    | 24482     | 40       | 20190206*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2010020    | 25453     | 40       | 20201216*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2205018    | 26186     | 40       | 20220613*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2205018    | 26186SI   | 20       | 20220613*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2301029    | 26863     | 40       | 20230728*  |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2301029    | 26863SI   | 20       | 20230728*  |
| Fagron    | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 22J13-B02  | 26447     | 40       | 20221207*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1304019-01 | 21325     | 40       |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1507006    | 21840     | 60       |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1510015    | 21941     | 60       |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1603018    | 22516     | 40       |

- 174 043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Spektren |
|-----------|--------------------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1304019-01 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge     | Spektren |
|-----------|--------------------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1807010-01 | 3        |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 180710-01  | 1        |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 1901012-01 | 1        |
| Euro OTC  | Cysteinhydrochlorid-Monohydrat | 2010020-01 | 2        |

- 222 154 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 8               | 0              | 222 154         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23003     | 23003                  | 0,00                         | 199,34                             |
| 23548     | 23548                  | 0,00                         | 201,00                             |
| 24188     | 24482                  | 7,83                         | 199,32                             |
| 24482     | 24482                  | 0,00                         | 203,34                             |
| 25453     | 25453                  | 0,00                         | 198,02                             |
| 26186     | 26186                  | 0,00                         | 199,97                             |
| 26447     | 26447                  | 0,00                         | 207,15                             |
| 26863     | 26863                  | 0,00                         | 203,61                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Cystin</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20515-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Cystin                  | 8     | 5     | 14    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cystin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Acetylcystein | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tyrosin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lysinhydrochlorid | 82,74                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cystin   | 1307052-01 | 21328     | 40       | 20130918   |
| Euro OTC  | Cystin   | 1408016-01 | 21715     | 60       | 20140911   |
| Euro OTC  | Cystin   | 1603010    | 22523     | 40       | 20160406*  |
| Euro OTC  | Cystin   | 1610013    | 22863     | 40       | 20161110*  |
| Euro OTC  | Cystin   | 1801016    | 23879     | 40       | 20180126*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Cystin   | 2009038          | 25411     | 40       | 20201020*  |
| Euro OTC  | Cystin   | 2305001          | 26876     | 40       | 20230802*  |
| Fagron    | Cystin   | 15F08-B05-310685 | 23767     | 40       | 20150616   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Cystin   | 1811005 | 24332                | 40       |
| Euro OTC  | Cystin   | 1904022 | 24617                | 40       |
| Euro OTC  | Cystin   | 1910028 | 24933                | 40       |
| Euro OTC  | Cystin   | 2202004 | 26036                | 40       |
| Euro OTC  | Cystin   | 2207020 | 26435                | 40       |
| Euro OTC  | Cystin   | 2202004 | 26036SI              | 10       |
| Euro OTC  | Cystin   | 2305001 | 26876SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174013 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Caelo     | Cystin   | 190402201        | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 1204090          | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 1207013-01       | 2        |
| Euro OTC  | Cystin   | 1801016-01       | 2        |
| Euro OTC  | Cystin   | 2009038-01       | 3        |
| Euro OTC  | Cystin   | 2009038-02       | 3        |
| Euro OTC  | Cystin   | 2081301          | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 2202004-01       | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 26081408         | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 30041809         | 1        |
| Euro OTC  | Cystin   | 3021502          | 1        |
| Fagron    | Cystin   | 12D26-B04-285823 | 2        |
| Fagron    | Cystin   | 15F08-B05-310685 | 1        |
| Fagron    | Cystin   | 1904022-01       | 1        |
| Fagron    | Cystin   | 1910028-01       | 3        |

- 222 138 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 293 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cystin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 230             | 0              | 174 013         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 24              | 0              | 222 138         |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,3913 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 75,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21328     | 23879              | 5,87                      | 138,36                          |
| 21715     | 22523              | 5,11                      | 137,33                          |
| 22523     | 22523              | 0,00                      | 139,28                          |
| 22863     | 22863              | 0,00                      | 142,62                          |
| 23767     | 23879              | 12,14                     | 142,63                          |
| 23879     | 23879              | 0,00                      | 141,15                          |
| 25411     | 25411              | 0,00                      | 137,36                          |
| 26876     | 26876              | 0,00                      | 154,61                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dapson</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22489-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dapson; Dapsonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dapson                  | 3     | 2     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 183,57                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Dapson   | 160735 | 22489     | 60       | 20160405*  |
| Caelo     | Dapson   | 170311 | 23301     | 39       | 20170221*  |
| Caelo     | Dapson   | 191135 | 24727     | 40       | 20190726*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 148992 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Dapson   | 16073502 | 22577     | 40       |
| Caelo     | Dapson   | 182792   | 24400     | 40       |
| Caelo     | Dapson   | 16073502 | 22736     | 40       |

- 174123 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz | Charge    | Spektren |
|----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo                | Dapson   | 17031101  | 2        |
| Caelo                | Dapson   | 18279201  | 3        |
| Caelo                | Dapson   | 19113501  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Dapson   | 18279201  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Dapson   | 191135001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Dapson   | 19113501  | 2        |

- 222 152 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dapson* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 139             | 0              | 148 992         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 10              | 0              | 222 152         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,6835 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22489     | 22489             | 0,00                      | 344,66                          |
| 23301     | 23301             | 0,00                      | 347,99                          |
| 24727     | 24727             | 0,00                      | 346,03                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Dequaliniumchlorid                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20350-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum; Dequalinium chloratum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dequaliniumchlorid      | 13    | 5     | 123   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 72,10                  | —                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dithranol                  | >50                    | 59,83                          |
| Eosin gelblich             | >50                    | 96,32                          |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 133,02                         |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 143,24                         |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 184,62                         |
| Tannin                     | >50                    | 252,26                         |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 255,42                         |
| Benzoessäure               | >50                    | 433,75                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 12361908   | 21296     | 40       | 1412076    |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 12361906   | 21387     | 60       | 20121228   |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 15218406   | 22953     | 40       | 20150622   |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 15402803   | 23121     | 40       | 1707614    |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 154028     | 23362     | 40       | 20160219*  |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 154028     | 24403     | 40       | 20160219*  |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 191314     | 25205     | 40       | 20190626*  |
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 1405012-01 | 21617     | 60       | 20140623   |
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 1512032    | 22295     | 60       | 20160121*  |
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 1512032-02 | 24142     | 40       | 1809202    |
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 2003008    | 25156     | 40       | 20200528*  |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 2103018          | 25687     | 40       | 20210421*  |
| Fagron    | Dequaliniumchlorid | 13I26-N10        | 21269     | 40       | 20130121   |
| Fagron    | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-332113 | 23266     | 40       | 20150226   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 511 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 180794           | 24011              | 40       |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 22001564         | 26243              | 40       |
| Euro OTC  | Dequaliniumchlorid | 1804009          | 24082              | 40       |
| Fagron    | Dequaliniumchlorid | 11D29-N11        | 20660              | 80       |
| Fagron    | Dequaliniumchlorid | 19J16-B08-197304 | 25177              | 40       |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 12361906         | 21386              | 60       |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 12361906         | 21387 <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Dequaliniumchlorid | 22001564         | 26243SI            | 20       |

- 173 863 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 471 Spektren von 295 *Apo-Ident*-Kunden aus 132 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 118 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz           | Charge           | Spektren |
|--------------------|--------------------|------------------|----------|
|                    | Dequaliniumchlorid | 20003344009      | 1        |
|                    | Dequaliniumchlorid | 2103018-01       | 1        |
| AHD                | Dequaliniumchlorid | 15218401         | 1        |
| Alliance H.        | Dequaliniumchlorid | 1512032-01       | 1        |
| Alliance Health    | Dequaliniumchlorid | 12077508         | 1        |
| Allianz Healthcare | Dequaliniumchlorid | 1512032-01       | 1        |
| Anzag ek:7.89EUR   | Dequaliniumchlorid | 11166204         | 1        |
| Anzag              | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-340177 | 1        |
| apomix             | Dequaliniumchlorid | 1804009-01       | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid |                  | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 10879409         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 11166203         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 11166204         | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 11166209         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12077508         | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12077510         | 7        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 1210008-03       | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12361906         | 3        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12361908         | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12361911         | 3        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 12G05-N07        | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 13/26-N10        | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 13348805         | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 13A23-N02        | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 1405012-02       | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 14072901         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 14C10-B03        | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 151203202        | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 1512032-02       | 3        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 152184           | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218401         | 7        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218402         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218404         | 2        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218406         | 6        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218407         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15218410         | 1        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15402801         | 3        |
| Caelo              | Dequaliniumchlorid | 15402803         | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge             | Spektren |
|-------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15402805           | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15402806           | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15402807           | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04          | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-326872   | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-337594   | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-342302   | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18015801           | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18015802           | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 1804009-03         | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079402           | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079403           | 6        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079404           | 3        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079405           | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079407           | 3        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079408           | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079410           | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 18079411           | 3        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 191314003          | 8        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 191314004          | 6        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 191314005          | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 191314006          | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 19131402           | 10       |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 20003344004        | 6        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 20003344006        | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 20003344007        | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 20003344009        | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 20003344012        | 3        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 2000334404         | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 2        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 215I-01325         | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 22001564002        | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 220812K2           | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 3613A-01325        | 1        |
| Caelo                   | Dequaliniumchlorid | 5315I-01325        | 1        |
| Caeol/Noweda            | Dequaliniumchlorid | 19131402           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dequaliniumchlorid | 18079411           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dequaliniumchlorid | 191314007          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dequaliniumchlorid | 20003344003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dequaliniumchlorid | 20003344007        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 18079404           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 18079410           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 18079411           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 191314003          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 191314004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 191314006          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 191314007          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 19131402           | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 20003344004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 210008690091       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dequaliniumchlorid | 22001564002        | 1        |
| Cealo, GEHE             | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 1        |
| Eurho Sanacorp          | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 1        |
| EuRho/ Anzag            | Dequaliniumchlorid | 220627(2103018-01) | 1        |
| EuRho/ Anzag            | Dequaliniumchlorid | 80(1804009-01)     | 1        |
| EuRho/Gehe              | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 2        |
| EuRho/Phoenix           | Dequaliniumchlorid | 2103018-01         | 1        |
| EuRho                   | Dequaliniumchlorid | 1110002-01         | 1        |
| EuRho                   | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 1        |
| Euro OTC                | Dequaliniumchlorid |                    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant     | Substanz           | Charge             | Spektren |
|---------------|--------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1010022-01         | 2        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1103045-01         | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 11091701           | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1110002-01         | 2        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1210008-01         | 2        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1210008-02         | 2        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1210008-03         | 2        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1405012-01         | 5        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1405012-02         | 6        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1407029-01         | 7        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1407029-02         | 6        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 15061204           | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 151203201          | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1512032-01         | 21       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1512032-02         | 13       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 180400901          | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1804009-01         | 20       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1804009-02         | 4        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 1804009-03         | 22       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 18040092-02        | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 18044009-01        | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 20030008-01        | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 2003008-01         | 22       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 2103018-01         | 11       |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 210318-01          | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 211118(2003008)    | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 220809(2103018-01) | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 804009-021         | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | 81(1804009-01)     | 1        |
| Euro OTC      | Dequaliniumchlorid | EuroOTC            | 1        |
| Euro/Sanacorp | Dequaliniumchlorid | 1512032-02         | 1        |
| Euro/Spangro  | Dequaliniumchlorid | 1512032-02         | 1        |
| Fag / Noweda  | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-321326   | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid |                    | 5        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 10H05-N07          | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 12B14-N01          | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 12D05-N09          | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 12G05-N07          | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 13A23-N02          | 3        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 13D26-N06          | 3        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 13I26-N10          | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 1407029-01         | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 14C10-B03          | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 14C10B03292286     | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 14C10-B03-292286   | 4        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04          | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16B04304432     | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-304432   | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-316267   | 4        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16B04321326     | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-321326   | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-326872   | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-332113   | 3        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16B04337594     | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-340177   | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-342302   | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-346969   | 4        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-352989   | 1        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-354618   | 2        |
| Fagron        | Dequaliniumchlorid | 18B16-B04-356149   | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 19J16-B08        | 4        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 19J16B08197304   | 2        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 19J16-B08-197304 | 8        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 19JI-B08-197304  | 1        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 20F19-B03-201436 | 5        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | 20I18-B01-202442 | 2        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | B03_2014306      | 1        |
| Fagron                  | Dequaliniumchlorid | B03-2014306      | 3        |
| Fiebig                  | Dequaliniumchlorid | 2003008-01       | 1        |
| Gatt-Koller             | Dequaliniumchlorid | 1800212          | 1        |
| Gehe/EuRho              | Dequaliniumchlorid | 9245-90125       | 1        |
| Gehe                    | Dequaliniumchlorid | 1512032-01       | 1        |
| GEHE                    | Dequaliniumchlorid | 1804009-01       | 1        |
| GUMO                    | Dequaliniumchlorid | 191314003        | 1        |
| Klosterring             | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-321326 | 1        |
| L30                     | Dequaliniumchlorid | 1804009-01       | 1        |
| Lamotte/Spangroh        | Dequaliniumchlorid | 15218404         | 1        |
| Lebsa/AHD               | Dequaliniumchlorid | 1405012-01       | 1        |
| LEBSA/Phoenix           | Dequaliniumchlorid | 1210008-03       | 1        |
| LEBSA                   | Dequaliniumchlorid |                  | 1        |
| Lebsa                   | Dequaliniumchlorid | 2003008-01       | 2        |
| Nachprüfung             | Dequaliniumchlorid | 2082019-10       | 1        |
| Noweda                  | Dequaliniumchlorid | 12b14-n05        | 1        |
| Ph.Euro/Noweda          | Dequaliniumchlorid | 2103018-01       | 1        |
| Phoenix                 | Dequaliniumchlorid | 191314006        | 1        |
| Phönix/EuRo             | Dequaliniumchlorid | 2003008-01       | 1        |
| Phönix/Fagon            | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-316267 | 1        |
| Phönix                  | Dequaliniumchlorid | 10127-N02Retest  | 1        |
| Phönix                  | Dequaliniumchlorid | 1110002-01       | 1        |
| Phönix                  | Dequaliniumchlorid | 13D26-N06        | 1        |
| Phönix                  | Dequaliniumchlorid | 151203201        | 1        |
| Phönix                  | Dequaliniumchlorid | 1804009-01       | 1        |
| phönix                  | Dequaliniumchlorid | 2103018-01       | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau | Dequaliniumchlorid | 1405012-01       | 1        |
| S.Binder                | Dequaliniumchlorid | 1210008-04       | 1        |
| Sanacorp                | Dequaliniumchlorid | 18079407         | 2        |
| Sanacorp                | Dequaliniumchlorid | 19131402         | 1        |
| Th. Geyer               | Dequaliniumchlorid | 15B16-B04-354618 | 1        |
| Wepa Apothekenbedarf    | Dequaliniumchlorid | 151203202        | 1        |

- 221 691 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 177 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dequaliniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 620             | 0              | 148 511         |
| Typ B | 0              | 380             | 0              | 173 863         |
| Typ C | 0              | 470             | 1              | 221 691         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0323 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,7877 % (> 99,1507 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21269     | 21296             | 50,45                     | 149,07                          |
| 21296     | 21296             | 0,00                      | 170,57                          |
| 21387     | 21296             | 13,87                     | 174,56                          |
| 21617     | 21296             | 28,28                     | 190,36                          |
| 22295     | 22295             | 0,00                      | 202,83                          |
| 22953     | 21296             | 38,11                     | 152,41                          |
| 23121     | 23121             | 0,00                      | 267,55                          |
| 23266     | 23362             | 38,76                     | 233,05                          |
| 23362     | 23362             | 0,00                      | 213,31                          |
| 24142     | 24142             | 0,00                      | 144,89                          |
| 24403     | 24403             | 0,00                      | 163,62                          |
| 25156     | 25156             | 0,00                      | 258,39                          |
| 25205     | 25205             | 0,00                      | 152,55                          |
| 25687     | 25687             | 0,00                      | 244,88                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Dexamethason                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20009-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dexamethason            | 10    | 17    | 362   |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                          | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethason                             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethasonacetat                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Dexamethasonisonicotinat                 | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Triamcinolon                             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 73,06                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Betamethason                            | >50                    | 34,36                          |
| Prednisolon                             | >50                    | 39,87                          |
| Fluocinolonacetonid                     | >50                    | 51,18                          |
| Triamcinolonacetonid                    | >50                    | 57,26                          |
| Methylprednisolon                       | >50                    | 68,95                          |
| Tyrothricin                             | >50                    | 135,68                         |
| Gramicidin                              | >50                    | 184,52                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Dexamethason | 13084315         | 21403     | 60       | AR-15-FG-006810-01 |
| Caelo     | Dexamethason | 15054627         | 23169     | 40       | 20150420           |
| Caelo     | Dexamethason | 190221           | 24504     | 40       | 20190214*          |
| Caelo     | Dexamethason | 190221           | 24504SI   | 40       | 20190214*          |
| Caelo     | Dexamethason | 23002226         | 26967     | 40       | 20230922*          |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1303007-01       | 21289     | 40       | 1407432            |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1303007-01       | 21850     | 60       | 20130328           |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1601052          | 22364     | 45       | 20160225*          |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1601052          | 22364SI   | 45       | 20160225*          |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1611001          | 22914     | 40       | 20161212*          |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1611001          | 22914SI   | 37       | 20161212*          |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2005024          | 25301     | 40       | 20200824*          |
| Fagron    | Dexamethason | 16F02-B05-324844 | 23168     | 40       | 20160711           |
| Fagron    | Dexamethason | 19A24-B01-361445 | 24705     | 40       | 20190403           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 607 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 524 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1518 Spektren von 38 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Dexamethason | 13084306         | 21062                | 60       |
| Caelo     | Dexamethason | 171042           | 23331                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 172856           | 23841                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 190865           | 24742                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 20002251         | 25633                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 21001380         | 25795                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 22000049         | 25996                | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 22002762         | 26476                | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1209008-02       | 21078                | 60       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1708004          | 23692                | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1806023          | 24136                | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1909011          | 24839                | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1708004-02       | 24867                | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2109019          | 25874                | 50       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2208005          | 26264                | 40       |
| Fagron    | Dexamethason | 19A24-B01-359626 | 24573                | 40       |
| Fagron    | Dexamethason | 22A17-B06-218167 | 26074                | 40       |
| <hr/>     |              |                  |                      |          |
| Caelo     | Dexamethason | 15054627         | 23169SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Dexamethason | 171042           | 23331SI              | 24       |
| Caelo     | Dexamethason | 172856           | 23841SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 190865           | 24742SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 20002251         | 25633SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 21001380         | 25795SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 22000049         | 25996SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 22002762         | 26476SI              | 40       |
| Caelo     | Dexamethason | 23002226         | 26967SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1303007-01       | 21850SI <sup>†</sup> | 45       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1708004          | 23692SI              | 26       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1806023          | 24136SI              | 33       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1909011          | 24839SI              | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 1708004-02       | 24867SI              | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2005024          | 25301SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2109019          | 25874SI              | 50       |
| Euro OTC  | Dexamethason | 2208005          | 26264SI              | 40       |
| Fagron    | Dexamethason | 16F02-B05-324844 | 23168SI <sup>†</sup> | 30       |
| Fagron    | Dexamethason | 19A24-B01-359626 | 24573SI              | 40       |
| Fagron    | Dexamethason | 19A24-B01-361445 | 24705SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Dexamethason | 22A17-B06-218167 | 26074SI              | 40       |

- 172 725 Spektren aus insgesamt 3444 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2673 Spektren von 887 *Apo-Ident*-Kunden aus 373 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 362 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------------|--------------|------------------|----------|
|                 | Dexamethason | 2005024-03       | 1        |
|                 | Dexamethason | 2109019-01       | 2        |
|                 | Dexamethason | 2109019-03       | 3        |
|                 | Dexamethason | 22000049005      | 1        |
|                 | Dexamethason | 22000049009      | 1        |
|                 | Dexamethason | 22000049011      | 1        |
|                 | Dexamethason | 2200043005       | 1        |
|                 | Dexamethason | 22002762003      | 2        |
|                 | Dexamethason | 22002762004      | 3        |
|                 | Dexamethason | 22002762008      | 6        |
|                 | Dexamethason | 22002762009      | 2        |
|                 | Dexamethason | 22002762010      | 1        |
|                 | Dexamethason | 22002762011      | 1        |
|                 | Dexamethason | 22002762016      | 2        |
|                 | Dexamethason | 2208005-01       | 2        |
| 07.2021         | Dexamethason | 1909011          | 1        |
| AHD             | Dexamethason | 17L19-B03-344099 | 1        |
| AHD             | Dexamethason | 1806023-01       | 1        |
| AHD             | Dexamethason | 19022108         | 1        |
| AHD             | Dexamethason | 1909011-01       | 1        |
| ALH             | Dexamethason | 15054617         | 2        |
| Alliance/Caeolo | Dexamethason | 19086503         | 1        |
| Alliance/EuRho  | Dexamethason | 1909011-02       | 1        |
| Alliance        | Dexamethason | 22002762005      | 1        |
| alliance        | Dexamethason | 22002762008      | 1        |
| Anzag           | Dexamethason | 1233305          | 1        |
| Anzag           | Dexamethason | 17332404         | 1        |
| Anzag           | Dexamethason | 2200004909       | 1        |
| Anzag           | Dexamethason | 22002762005      | 1        |
| apomix          | Dexamethason | 1611001-01       | 1        |
| Bombastus       | Dexamethason | 150546629        | 1        |
| Bombastus       | Dexamethason | 17332418         | 1        |
| Bombastus       | Dexamethason | 1806023-01       | 1        |
| BUFA            | Dexamethason | 97A29FP-101103   | 2        |
| Cael / GEHE     | Dexamethason | 19086513         | 1        |
| Caelo           | Dexamethason |                  | 3        |
| Caelo           | Dexamethason | 10369920         | 8        |
| Caelo           | Dexamethason | 10369921         | 2        |
| Caelo           | Dexamethason | 11105502         | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 111055-02        | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 117019022107     | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 117117332419     | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 1203304788       | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033301         | 3        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033304         | 1        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033305         | 4        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033307         | 4        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033308         | 2        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033312         | 2        |
| Caelo           | Dexamethason | 12033314         | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Caelo     | Dexamethason | 12033315         | 4        |
| Caelo     | Dexamethason | 12033317         | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 12033318         | 4        |
| Caelo     | Dexamethason | 1209008-01       | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 12091306         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 12165803         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 12165804         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1303007-03       | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084304         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084305         | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084306         | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084307         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084308         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084309         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084310         | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084313         | 4        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084316         | 4        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084317         | 7        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084319         | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 13084320         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 130854306        | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13342310         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1335213          | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352302         | 9        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352303         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352304         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352308         | 7        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352309         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352310         | 17       |
| Caelo     | Dexamethason | 13352311         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13352312         | 15       |
| Caelo     | Dexamethason | 13352315         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 13D12-N09        | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 13G08-N13        | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 14196402         | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 1504610          | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1504618          | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1504631          | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054506         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054602         | 7        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054603         | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054605         | 11       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054606         | 14       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054609         | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054610         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054611         | 7        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054614         | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054616         | 6        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054617         | 11       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054618         | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054620/170314D | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054621         | 9        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054622         | 35       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054623         | 10       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054627         | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 15054628         | 11       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054629         | 20       |
| Caelo     | Dexamethason | 15054631         | 6        |
| Caelo     | Dexamethason | 1505623          | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15215601         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Dexamethason | 15A05-B01-304637     | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15I04-B04-315528     | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 15K17-B07-321457     | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1601052-01           | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1601052-02           | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 16012207             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 160821D              | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 161001-01            | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1611001-01           | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 16K24-B05-330281     | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1704203              | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1704204              | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1708004-01           | 10       |
| Caelo     | Dexamethason | 17081716             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1708804-01           | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104201             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104202             | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104203             | 6        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104204             | 9        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104205             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104210             | 24       |
| Caelo     | Dexamethason | 17104211             | 30       |
| Caelo     | Dexamethason | 17104212             | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 17104216             | 12       |
| Caelo     | Dexamethason | 171042165511         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 171042165585         | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1714203              | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 173322402            | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332402             | 14       |
| Caelo     | Dexamethason | 17332403             | 37       |
| Caelo     | Dexamethason | 17332404             | 15       |
| Caelo     | Dexamethason | 17332406             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332407             | 6        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332408             | 19       |
| Caelo     | Dexamethason | 17332411             | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332412             | 10       |
| Caelo     | Dexamethason | 17332413             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332414             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332415             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332415-D20180115Ma | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332416             | 4        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332417             | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332418             | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 17332419             | 26       |
| Caelo     | Dexamethason | 17e31-b01-338016     | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1806023-01           | 2        |
| Caelo     | Dexamethason | 18121709             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 190022101            | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 1902210              | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022101             | 54       |
| Caelo     | Dexamethason | 19022102             | 3        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022103             | 9        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022104             | 8        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022107             | 20       |
| Caelo     | Dexamethason | 19022108             | 5        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022109             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 19022112             | 6        |
| Caelo     | Dexamethason | 190222112            | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 19056503             | 1        |
| Caelo     | Dexamethason | 190865001            | 16       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Dexamethason    | 190865005     | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086501      | 7               |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086502      | 28              |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086503      | 53              |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086504      | 18              |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086508      | 6               |
| Caelo            | Dexamethason    | 19086513      | 28              |
| Caelo            | Dexamethason    | 190901101     | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 1909011-01    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 19096503      | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 191072709     | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 192245004     | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876001     | 38              |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876002     | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876004     | 30              |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876005     | 23              |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876008     | 2               |
| Caelo            | Dexamethason    | 192876009     | 14              |
| Caelo            | Dexamethason    | 200002251001  | 2               |
| Caelo            | Dexamethason    | 200002251002  | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 200002551001  | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 200003905003  | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 20002251001   | 25              |
| Caelo            | Dexamethason    | 20002251002   | 11              |
| Caelo            | Dexamethason    | 200039005004  | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 20003905001   | 3               |
| Caelo            | Dexamethason    | 20003905002   | 15              |
| Caelo            | Dexamethason    | 20003905003   | 17              |
| Caelo            | Dexamethason    | 20003905004   | 10              |
| Caelo            | Dexamethason    | 20003905005   | 19              |
| Caelo            | Dexamethason    | 2000395004    | 2               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2005024-01    | 3               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2005024-02    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2005024-03    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 200529SM      | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380001   | 4               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380002   | 17              |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380003   | 10              |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380004   | 13              |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380008   | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380009   | 8               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380009I  | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380010   | 9               |
| Caelo            | Dexamethason    | 21001380011   | 5               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2100138003    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2100138009    | 3               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2100138009x2  | 2               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2109019-01    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049003   | 8               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049004   | 5               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049005   | 5               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049009   | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049010   | 2               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22000049011   | 3               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2200049003    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 2200049009    | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22002762003   | 4               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22002762004   | 3               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22002762005   | 1               |
| Caelo            | Dexamethason    | 22002762008   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Dexamethason    | 22002762014   | 1               |
| Caelo                     | Dexamethason    | 22002762017   | 2               |
| Caelo                     | Dexamethason    | 2884          | 1               |
| Caelo                     | Dexamethason    | 3084310       | 1               |
| Caelo                     | Dexamethason    | 6(19086504)   | 1               |
| Caelo                     | Dexamethason    | 9383631       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22000049005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 17104211      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19022107      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22002762004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 17332416      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 17332419      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19086513      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 10369922      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Dexamethason    | 192876005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20002251001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19022101      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20002251002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22002762004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 21001380004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Dexamethason    | 19086502      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19086504      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19086513      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Dexamethason    | 19086508      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Dexamethason    | 192876004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dexamethason    | 20003905002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dexamethason    | 21001380009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19022103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22000049004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22002762009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Dexamethason    | 192876004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 21001380009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22000049005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 1806023-02    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19022103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20002251002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 21001380002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Dexamethason    | 22000049003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Krie | Dexamethason    | 19086503      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19086502      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19086503      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 192876009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 22000049011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Dexamethason    | 21001380010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Pho  | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 20003905003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dexamethason    | 19022112      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 19086502      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 19086503      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 19086508      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 21001380002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 21001380003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 21001380004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa | Dexamethason    | 192876004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 1909011-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 192876009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethason    | 20002251002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 15054622      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 161100102     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 17332408      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 17332414      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 17332415      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 17332419      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19022101      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19022103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19022104      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19022107      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19022108      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 190865001     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19086502      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19086503      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19086504      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 19086513      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 1909011-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876001     | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876004     | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876005     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876008     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 192876009     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20002251001   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20002251002   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20003905001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20003905002   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20003905003   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20003905004   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 20003905005   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380002   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380003   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380004   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380009   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380010   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 21001380011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049005   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049009   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22000049011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22002762004   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22002762005   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22002762009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethason    | 22002762014   | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Dexamethason    | 17332419      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Dexamethason    | 19086503      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Dexamethason    | 192876001     | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz Hilden  | Dexamethason    | 20003905005   | 1               |
| Caesar & Loretz/AHD     | Dexamethason    | 19086503      | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Dexamethason    | 13084319      | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Dexamethason    | 20002251001   | 1               |
| Caesar / Gehe           | Dexamethason    | 17332403      | 1               |
| Caesar& Loretz/Geile... | Dexamethason    | 19022104      | 1               |
| caesar&loretz GmbH,P... | Dexamethason    | 15054622      | 3               |
| Caesar&Loretz GmbH,P... | Dexamethason    | 15054606      | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH/Gehe | Dexamethason    | 19022101      | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH      | Dexamethason    | 20002251002   | 1               |
| Caesar/Gehe             | Dexamethason    | 190865001     | 2               |
| caesar                  | Dexamethason    | 15054617      | 1               |
| Caleo / Phoenix         | Dexamethason    | 20003905002   | 2               |
| Caleo                   | Dexamethason    | 15054602      | 2               |
| calo                    | Dexamethason    | 17332403      | 1               |
| Cealo                   | Dexamethason    | 17332404      | 1               |
| Ebert & Jacobi          | Dexamethason    | 1303007-03    | 1               |
| Ebert & Jacobi          | Dexamethason    | 1611001-01    | 3               |
| Ebert&Jacobi            | Dexamethason    | 1601052-01    | 1               |
| Ebert-Jacobi            | Dexamethason    | 1611001-01    | 1               |
| EuRho / Phoenix         | Dexamethason    | 1303007-03    | 1               |
| EuRho / Phoenix         | Dexamethason    | 15054631      | 1               |
| EuRho Anzag             | Dexamethason    | 1601052-02    | 1               |
| EuRho Gehe              | Dexamethason    | 1909011-02    | 1               |
| EuRho/ Gehe             | Dexamethason    | 1708004-01    | 1               |
| EuRho/ Noweda           | Dexamethason    | 2109019-02    | 1               |
| EuRho/Gehe              | Dexamethason    | 1806023-01    | 1               |
| EuRho/Noweda            | Dexamethason    | 17008004-01   | 1               |
| EuRho/Noweda            | Dexamethason    | 1806023-01    | 1               |
| EuRho/Noweda            | Dexamethason    | 1806023-03    | 1               |
| EuRho/Noweda            | Dexamethason    | 1909011-02    | 1               |
| EuRho/Phoenix           | Dexamethason    | 1909011-02    | 1               |
| EuRho/Sanacorp          | Dexamethason    | 2005024-02    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 1708004-01    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 1806023_04    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 1806023-01    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 1909011-01    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 1909011-02    | 2               |
| eurho                   | Dexamethason    | 2005024-01    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 2005024-01    | 3               |
| EuRho                   | Dexamethason    | 2005024-03    | 1               |
| EuRho                   | Dexamethason    | NUD180601     | 1               |
| Eurho-Pharma            | Dexamethason    | 1909011-02    | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    |               | 3               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1107006-01    | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 111105501     | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1111055-01    | 5               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1111055-02    | 2               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1200008-01    | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1203032-01    | 4               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1203032-02    | 3               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1209008-01    | 11              |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 120900802     | 2               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1209008-02    | 26              |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 13030007      | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 13030007-01   | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1303007       | 1               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 130300701     | 4               |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 1303007-01    | 34              |
| Euro OTC                | Dexamethason    | 130300702     | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1303007-02          | 10              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 130300703           | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1303007-03          | 27              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1303007-04          | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 13352309            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 14D11-B01-294031    | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 15054621            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1512211327          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 160105201           | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1601052-01          | 27              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 160105202           | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1601052-02          | 36              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1601052-21          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1611001             | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 161100101           | 5               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1611001-01          | 58              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1611001-02          | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 161101-01           | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1702004-01          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17080004-01         | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1708004             | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 170800401           | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1708004-01          | 85              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1708004-02          | 6               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1708804-01          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17104203            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17104204            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17104210            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17104211            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 17332403            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 180208D/1611001-01  | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023             | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023_03          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 180602301           | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-01          | 58              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-010         | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 180602302           | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-02          | 18              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-03          | 7               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-04          | 19              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806023-24          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1806032-02          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 19022103            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1905014-01          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 190701              | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 19086503            | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1909011             | 3               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 190901101           | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1909011-01          | 46              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 190901102           | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1909011-02          | 33              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 1909011-02P200622-1 | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 19909011-02         | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 20005024-01         | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 2002024-01          | 2               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 2005024_04          | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 200502401           | 1               |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 2005024-01          | 54              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 2005024-02          | 27              |
| Euro OTC         | Dexamethason    | 200502403           | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------|--------------|------------------|----------|
| Euro OTC       | Dexamethason | 2005024-03       | 29       |
| Euro OTC       | Dexamethason | 2005024-04       | 4        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 21001215017      | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 21009019-01      | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 210901901        | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 2109019-01       | 28       |
| Euro OTC       | Dexamethason | 2109019-02       | 10       |
| Euro OTC       | Dexamethason | 2109019-03       | 6        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 2109019-0306     | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 21090919-01      | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 4914501          | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 5213A1327        | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | 700107           | 3        |
| Euro OTC       | Dexamethason | DB003/0213       | 3        |
| Euro OTC       | Dexamethason | DZ11005K         | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | L53613           | 1        |
| Euro OTC       | Dexamethason | T45290           | 2        |
| Euro RHO/Jenne | Dexamethason | 1909011-02       | 1        |
| Euro Rho/Jenne | Dexamethason | 2005024-03       | 1        |
| Euro/ Gehe     | Dexamethason | 1909011-03       | 1        |
| Euro/ Gehe     | Dexamethason | 19G25-B02-363757 | 1        |
| Euro/ Sanacorp | Dexamethason | 1601052-01       | 2        |
| Euro/Gehe      | Dexamethason | 1611001-01       | 1        |
| Euro/Gehe      | Dexamethason | 1708004-01       | 2        |
| Euro/Noweda    | Dexamethason | 1806023-01       | 1        |
| EuRoh/Fiebig   | Dexamethason | 1806023-01       | 1        |
| EuRoh/Gehe     | Dexamethason | 1806023          | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 11D26-N10        | 3        |
| Fagron         | Dexamethason | 11F30-N02        | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 11L08-N01        | 4        |
| Fagron         | Dexamethason | 1209008-01       | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 12A24-B01-35964  | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 12B06-N12        | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 12D26-N09        | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 12H21-N11        | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 1303007-03       | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 13D12-N09        | 3        |
| Fagron         | Dexamethason | 13D12-N19        | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 13G08-N13        | 3        |
| Fagron         | Dexamethason | 13L30-B34-289691 | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 14A22-B03        | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 14A22-B03-290700 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 14A22-B03-290701 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 14A22-B03-294030 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 14D11-B01-294031 | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 14D11-B01-294032 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15/04-B04-315528 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15054603         | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15054614         | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15A05-B01        | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15A05-B01-034636 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15a05-b01-304636 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15A05-B01-304636 | 3        |
| Fagron         | Dexamethason | 15A05-B01-304637 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15C16-B07        | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15C16-B07-308252 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 15I04-B04-315528 | 2        |
| Fagron         | Dexamethason | 15K17-B07-321457 | 3        |
| Fagron         | Dexamethason | 16/06-B03-327323 | 1        |
| Fagron         | Dexamethason | 1601052-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron                    | Dexamethason    | 16I06-B03-327323  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 16I06-B03-327488  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 16K24B05330281    | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 16K24-B05-330281  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 1708004-01        | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17104203          | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17332414          | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17C13-B07-332461  | 5               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17E31-B01-331860  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17E31-B01-338016  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17E31B01338017    | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17L19-B03         | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17L19-B03-344099  | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17L19B03-344100   | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17L19-B03-344100  | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 17L19-B03-344396  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18D09-B06         | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18D09-B06-348185  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18E08-B05-350243  | 4               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18H07-B00-355632  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18H07-B02-355632  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 18H07-B02-356113  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24B01          | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24-B01         | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24-B01-359624  | 4               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24-B01-359625  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24-B01-359626  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19A24-B01-361445  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19G25-B02-363751  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 19G25-B02-363755  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 2005024-01        | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20B04-F06-369866  | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20B04-F06-369867  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20E08-F04-370660  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20F19-F08         | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20F19-F08-371577  | 4               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20F19-F08-371578  | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 20K05-F04-375225  | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 21C11-F03-377848  | 3               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 21C11-F03-378501  | 4               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 2314A-01327       | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | 700107-0002       | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | DZ11005K12B06-N12 | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | F06-3698606       | 2               |
| Fagron                    | Dexamethason    | NUD160702         | 1               |
| Fagron                    | Dexamethason    | NUD180601         | 1               |
| Fargon/Noweda             | Dexamethason    | 19A24-B01         | 2               |
| Fiebig                    | Dexamethason    | 19086513          | 1               |
| Fiebig                    | Dexamethason    | 20003905002       | 1               |
| Gatt-Koller               | Dexamethason    | 1801087           | 1               |
| GEHE 12.03.2014           | Dexamethason    | 13084306          | 1               |
| Gehe 8.04.2014            | Dexamethason    | 13084310          | 2               |
| Gehe amax                 | Dexamethason    | 1806023-04        | 1               |
| Gehe, Tianyao pharma. . . | Dexamethason    | 1909011-01        | 1               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 1203032-02        | 1               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 120900802         | 1               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 13084317          | 1               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 13D12-N09         | 2               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 15054602          | 2               |
| Gehe                      | Dexamethason    | 15054621          | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>         | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Gehe                    | Dexamethason    | 15054629              | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 15054631              | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 1601052-02            | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 1708004-01            | 2               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 17104210              | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 17104212              | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 17332404              | 1               |
| GEHE                    | Dexamethason    | 17L19-B03-344099      | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 1806023-02            | 2               |
| GEHE                    | Dexamethason    | 18H07-B02             | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 19086501              | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 192876004             | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 20003905003           | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 2005024-01            | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 2005024-04            | 1               |
| Gehe                    | Dexamethason    | 2200004901            | 1               |
| gehe                    | Dexamethason    | 220800501             | 1               |
| Geibo                   | Dexamethason    | 22002762015           | 1               |
| Geilenkirchen           | Dexamethason    | 17104205              | 1               |
| Henry Lamotte Oils GmbH | Dexamethason    | 13084304              | 1               |
| Jenne                   | Dexamethason    | 1806023-01            | 1               |
| Jenne                   | Dexamethason    | 1806023-02            | 1               |
| Jenne                   | Dexamethason    | 1909011-01            | 1               |
| Jenne                   | Dexamethason    | 20002251002           | 1               |
| Jenne                   | Dexamethason    | 2005024-03            | 1               |
| Kehr/Fargon             | Dexamethason    | 1806023-01            | 2               |
| Kehr                    | Dexamethason    | 17104205              | 1               |
| Kehr                    | Dexamethason    | 17104210              | 1               |
| Kehr                    | Dexamethason    | 19086508              | 1               |
| Krieger                 | Dexamethason    | 17332406              | 1               |
| L10                     | Dexamethason    | 1708004-01            | 1               |
| Noweda 02.12.2019       | Dexamethason    | 1806023-04            | 1               |
| Noweda Taucha           | Dexamethason    | 2109019-01            | 2               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 12033307              | 2               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1303007-03            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1708004-01            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1708004-02            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 17104204              | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1806023-01            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1806023-04            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 19022101              | 2               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 19086503              | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 1909011-01            | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 20002251001           | 2               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 20003905002           | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 200039050022003905003 | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 20003905003           | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 200502404             | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 21001380003           | 1               |
| Noweda                  | Dexamethason    | 2109019-03            | 1               |
| PH Euro 8,0             | Dexamethason    | 15054610              | 1               |
| Pharmacia / Gehe        | Dexamethason    | M62488                | 1               |
| Pharmacia&Upjohn Comp   | Dexamethason    | 1209008-02            | 1               |
| Pharmacia&Upjohn Com... | Dexamethason    | 1601052-02            | 1               |
| Phoenix Goettin         | Dexamethason    | 117113352302          | 1               |
| Phoenix                 | Dexamethason    | 10369928              | 1               |
| Phoenix                 | Dexamethason    | 13084313              | 2               |
| Phoenix                 | Dexamethason    | 13g08n13              | 1               |
| Phoenix                 | Dexamethason    | 15I04-B04             | 1               |
| Phoenix                 | Dexamethason    | 17332406              | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------|----------|
| Phoenix                   | Dexamethason | 17332416    | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 17332419    | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 19086503    | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 1909011-01  | 2        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 20002251002 | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 20004529003 | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 200622506   | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 2109019-01  | 1        |
| Phoenix                   | Dexamethason | 3405        | 1        |
| Phönix Euro 23.6.21       | Dexamethason | 2005024-03  | 1        |
| Phönix Gotha              | Dexamethason | 12033315    | 1        |
| Phönix Gotha              | Dexamethason | 13352311    | 1        |
| Phönix Gotha              | Dexamethason | 17332408    | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 12033314    | 1        |
| PHÖNIX                    | Dexamethason | 15K17-B07   | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 1601052-02  | 3        |
| Phönix                    | Dexamethason | 1708004-01  | 3        |
| Phönix                    | Dexamethason | 1806023-01  | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 19022101    | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 1909011-01  | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 1909011-02  | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 192876005   | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 2005024-03  | 1        |
| phönix                    | Dexamethason | 21001380009 | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 22002762003 | 1        |
| Phönix                    | Dexamethason | 22002762010 | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau   | Dexamethason | 1303007-01  | 2        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 13084308    | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 13352309    | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 1601052-01  | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 17104211    | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 17332402    | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 2005024-01  | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 21001380011 | 1        |
| Sanacorp                  | Dexamethason | 22002762008 | 1        |
| Sanofi-Chimie FR/Noweda   | Dexamethason | 15054606    | 2        |
| Sanofi-Chimie, FR/ Noweda | Dexamethason | 12033308    | 1        |
| Symbiotica/Noweda         | Dexamethason | 1601052-02  | 1        |
| Symbiotica                | Dexamethason | 1303007-01  | 1        |
| Symbiotica                | Dexamethason | 1303007-03  | 2        |
| Symbiotika                | Dexamethason | 1303007-03  | 1        |
| Tianjin Tianyao / Gehe    | Dexamethason | 17332408    | 1        |
| Tianjin Tianyao Pharm/AHD | Dexamethason | 1806023-01  | 1        |
| Tianjin Tianyao Phar...   | Dexamethason | 200502404   | 1        |
| Tianjin/Noweda            | Dexamethason | NUD170802   | 1        |
| Tianjin/Phoenix           | Dexamethason | NUD190701   | 1        |
| Tianjin/Phoenix           | Dexamethason | NUD200402   | 1        |
| unbekannt                 | Dexamethason | 12D26-N09   | 1        |

- 219 489 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 943 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethason* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 607             | 0              | 148 524         |
| Typ B | 0              | 1518            | 0              | 172 725         |
| Typ C | 0              | 2618            | 55             | 219 489         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0115 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6047 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,9424 % (> 97,8302 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21289     | 21289              | 0,00                      | 171,39                          |
| 21403     | 21403              | 0,00                      | 97,47                           |
| 21850     | 21289              | 16,67                     | 172,08                          |
| 22364     | 22364              | 0,00                      | 86,80                           |
| 22914     | 22914              | 0,00                      | 91,69                           |
| 23168     | 24504              | 9,71                      | 175,93                          |
| 23169     | 22364              | 7,18                      | 87,19                           |
| 24504     | 24504              | 0,00                      | 177,05                          |
| 24705     | 24504              | 9,21                      | 175,52                          |
| 25301     | 25301              | 0,00                      | 177,34                          |
| 26967     | 26967              | 0,00                      | 178,58                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das



alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Dexamethasonacetat                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20313-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetat; Dexamethasonum aceticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dexamethasonacetat      | 7     | 3     | 113   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethason             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Betamethasonacetat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Cortisonacetat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Dexamethason             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Dexamethasonisonicotinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Norethisteronacetat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 84,76                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260703   | 21301     | 40       | 1412430    |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260706   | 21593     | 60       | 1502537    |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200207   | 21815     | 60       | 20140807   |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200207   | 21815SI   | 30       | 20140807   |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 20002252   | 25448     | 40       | 2102142    |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 20002252   | 25448SI   | 34       | 2102142    |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 23000428   | 26942     | 40       | 20230907*  |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 23000428   | 26942SI   | 40       | 20230907*  |
| Euro OTC  | Dexamethasonacetat | 1405024-01 | 21614     | 60       | 20140620   |
| Euro OTC  | Dexamethasonacetat | 1405024-01 | 21614SI   | 45       | 20140620   |
| Euro OTC  | Dexamethasonacetat | 1708011    | 23693     | 40       | 20171002*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 489 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 642 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 281 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 161066 | 22437     | 60       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 181730 | 24253     | 40       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192 | 24734     | 40       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200207 | 21815SI <sup>†</sup> | 15       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 161066   | 22437SI              | 42       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 181730   | 24253SI              | 20       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192   | 24734SI              | 40       |
| Euro OTC  | Dexamethasonacetat | 1708011  | 23693SI <sup>†</sup> | 24       |

- 173 962 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 496 Spektren von 250 *Apo-Ident*-Kunden aus 117 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 113 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
|           | Dexamethasonacetat | 20004529006 | 1        |
|           | Dexamethasonacetat | 20004529018 | 1        |
| AHD       | Dexamethasonacetat | 18173002    | 1        |
| apomix    | Dexamethasonacetat | 1405024-03  | 1        |
| Bombastus | Dexamethasonacetat | 16106616    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 11093210    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 11093211    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 11093215    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 11093217    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 12021801    | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 12021803    | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 12021811    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 12021814    | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100401    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100403    | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100404    | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100406    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100407    | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13100408    | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260701    | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260702    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260703    | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 13260705    | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 1405024-01  | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 140502403   | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200201    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200205          | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200207          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14200208          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379601          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379602          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379607          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379608          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379609          | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379611          | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379615          | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379616          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 14379617          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 15243201          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 15243202          | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 15243203          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106601          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106602          | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106603          | 6        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106603/171025DM | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106604          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106607          | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106608          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106609          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106610          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106611          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106612          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106613          | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106615          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106616          | 8        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 161066165624      | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106617          | 6        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106619          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 1610662           | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106622          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106623          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 16106624          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 1708011-01        | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18041813          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173001          | 11       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173002          | 12       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173004          | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173007          | 3        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173008          | 6        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173010          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173011          | 7        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173012          | 12       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 18173014          | 2        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 1873011           | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 1911201           | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 19119021          | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192001         | 9        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192002         | 7        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192003         | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192004         | 7        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192005         | 5        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 19119201          | 9        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 19119202          | 15       |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 19119204          | 4        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192040         | 1        |
| Caelo     | Dexamethasonacetat | 191192201         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge               | Spektren |
|-------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20002252001          | 7        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 200045290008         | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529001          | 6        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529002          | 5        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529003          | 10       |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529006          | 3        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529008          | 4        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529009          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529010          | 4        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529012          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529014          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529015          | 2        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529016          | 2        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 20004529018          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 2004529003           | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 2004529017           | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 211118 (20004529002) | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 22/AKD2              | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 3913Q-01326          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 4113I-01326          | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 5/AD1                | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 50(18173001)         | 1        |
| Caelo                   | Dexamethasonacetat | 8173004              | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173004             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173012             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173008             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173012             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 20004529001          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 20004529001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173008             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 19119202             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 20004529015          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 19119202             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 18173011             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Dexamethasonacetat | 19119202             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 18173002             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 18173007             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 18173008             | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 18173010             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 18173012             | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 191192001            | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 191192002            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 191192004            | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 191192005            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 19119202             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 19119203             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20002252001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529001          | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529003          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529006          | 1        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Dexamethasonacetat | 20004529008          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529009          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529010          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dexamethasonacetat | 20004529015          | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Dexamethasonacetat | 19119202             | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH  | Dexamethasonacetat | 18173011             | 1        |
| ERho                    | Dexamethasonacetat | 1405024-02           | 1        |
| EuRho/Jenne             | Dexamethasonacetat | 1708011-02           | 1        |
| EuRho/Noweda            | Dexamethasonacetat | 1708011-01           | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz           | Charge      | Spektren |
|---------------------|--------------------|-------------|----------|
| Eurho/Sanacorp      | Dexamethasonacetat | 1708011-01  | 1        |
| EuRho               | Dexamethasonacetat | 1110007-01  | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1110007-01  | 2        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1110007-02  | 5        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1110007-03  | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1405024     | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1405024-01  | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 140502402   | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1405024-02  | 9        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 140502403   | 1        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1405024-03  | 19       |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1405024-04  | 2        |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1708011-01  | 26       |
| Euro OTC            | Dexamethasonacetat | 1708011-02  | 6        |
| europharma          | Dexamethasonacetat | 1110007-01  | 1        |
| Fagron              | Dexamethasonacetat | 1110007     | 1        |
| Fagron              | Dexamethasonacetat | 1110007-01  | 1        |
| Fagron              | Dexamethasonacetat | 14200207    | 1        |
| Fagron              | Dexamethasonacetat | 18173002    | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 16106609    | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 16106613    | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 16106619    | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 1708011-01  | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 18173007    | 1        |
| Gehe                | Dexamethasonacetat | 18173012    | 1        |
| gehe                | Dexamethasonacetat | 19119021    | 1        |
| Noweda              | Dexamethasonacetat | 1110007-02  | 1        |
| Noweda              | Dexamethasonacetat | 13100406    | 1        |
| Noweda              | Dexamethasonacetat | 1708011-02  | 1        |
| Noweda              | Dexamethasonacetat | 18173010    | 1        |
| Noweda              | Dexamethasonacetat | 20004529015 | 1        |
| Phönix              | Dexamethasonacetat |             | 1        |
| Phönix              | Dexamethasonacetat | 16106603    | 1        |
| Sanacorp            | Dexamethasonacetat | 14379611    | 1        |
| Sanacorp            | Dexamethasonacetat | 16106613    | 1        |
| Sanacorp            | Dexamethasonacetat | 1708011-01  | 1        |
| Sanacorp            | Dexamethasonacetat | 1708011-02  | 1        |
| Sanacorp            | Dexamethasonacetat | 29994529018 | 1        |
| Sanofi Chimie/ Gehe | Dexamethasonacetat | 18173004    | 1        |

- 221 666 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 193 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethasonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.



|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 489             | 0              | 148 642         |
| Typ B | 0              | 281             | 0              | 173 962         |
| Typ C | 0              | 466             | 30             | 221 666         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7730 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8648 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 93,9516 % (> 93,3468 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21301     | 21301              | 0,00                      | 155,67                          |
| 21593     | 21593              | 0,00                      | 157,46                          |
| 21614     | 21301              | 8,00                      | 157,84                          |
| 21815     | 21593              | 12,65                     | 156,43                          |
| 23693     | 23693              | 0,00                      | 164,81                          |
| 25448     | 25448              | 0,00                      | 198,33                          |
| 26942     | 26942              | 0,00                      | 230,69                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dextromethorphanhydrobromid</b>                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22318-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid; Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphanhydrobromidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Dextromethorphanhydrobromid | 7     | 2     | 7     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                           |
|---------------------------------|----------------------------------------------|
| Codein Monohydrat               | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Codeinphosphat-Hemihydrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Noscapinhydrochlorid-Monohydrat | Validierung mit Typ B-Spektren               |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 102,10                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 15D23-B07-308849 | 22318     | 60       | AR-16-FG-008487-02 |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 15D23-B07-308849 | 22326     | 60       | 20150508           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 16A22-B03-321371 | 23103     | 40       | 20160205   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 17B28-B01-341594 | 23780     | 40       | 20170612   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 19A08-B03-363561 | 24949     | 40       | 20190201   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 21F02-B05-221069 | 26283     | 40       | 20210909   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 21F02-B05-221069 | 26283SI   | 20       | 20210909   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 23A21-B02-225362 | 26633     | 40       | 20230222   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 23E30-B01-230367 | 26817     | 40       | 20230616   |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 23E30-B01-230367 | 26817SI   | 20       | 20230616   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 16E23-B02-329706 | 23593                | 40       |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 18B09-B02-350261 | 24288                | 40       |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 23A21-B02-225362 | 26633SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Dextromethorphanhydrobromid | 17B28-B01-345398 | 1        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 14H27-B04-299502 | 7        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 16A22-B03-319331 | 1        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 16A22-B03-321371 | 5        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 18809-B02-358862 | 1        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 18B09-B02-350261 | 1        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 18B09-B02-358862 | 1        |
| Fagron    | Dextromethorphanhydrobromid | 19A08-B03-363561 | 1        |
| Phoenix   | Dextromethorphanhydrobromid | 19A08-B03-363562 | 1        |

- 222 143 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 300 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dextromethorphanhydrobromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 222 143         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22318     | 22318              | 0,00                      | 129,71                          |
| 22326     | 22318              | 4,42                      | 129,41                          |
| 23103     | 22318              | 6,94                      | 129,84                          |
| 23780     | 22318              | 10,91                     | 130,11                          |
| 24949     | 22318              | 13,74                     | 131,83                          |
| 26283     | 22318              | 10,20                     | 130,20                          |
| 26633     | 22318              | 12,63                     | 130,73                          |
| 26817     | 22318              | 14,39                     | 130,44                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Diclofenac-Natrium                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20022-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum; Natrii diclofenaci

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Diclofenac-Natrium      | 7     | 7     | 168   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Diclofenac-Kalium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Indometacin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 140,78                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 12214219   | 20883     | 20       | 20120815   |
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 13214311   | 21467     | 60       | 20130826   |
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 13214311   | 21470     | 60       | 20130826   |
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 163492     | 23037     | 40       | 20170112*  |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 1403013-01 | 21330     | 40       | 20140401   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 1607016   | 22694     | 40       | 20160808*  |
| Fagron    | Diclofenac-Natrium | 13E03-N02 | 20886     | 40       | 20130515   |
| Fagron    | Diclofenac-Natrium | 12L28-B05 | 21261     | 40       | 20130123   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 21000065         | 25860     | 50       |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 1711026          | 23872     | 40       |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 1904008          | 24618     | 40       |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 2009027          | 25416     | 40       |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 2307012          | 26857     | 30       |
| Fagron    | Diclofenac-Natrium | 15D14-B04-307452 | 21979     | 60       |
| Fagron    | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-367737 | 25176     | 40       |
| Caelo     | Diclofenac-Natrium | 21000065         | 25860SI   | 10       |
| Euro OTC  | Diclofenac-Natrium | 2307012          | 26857SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 913 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 671 Spektren von 309 *Apo-Ident*-Kunden aus 175 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 167 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz           | Charge           | Spektren |
|----------------|--------------------|------------------|----------|
|                | Diclofenac-Natrium | 2009027-05       | 3        |
| AHD            | Diclofenac-Natrium | 1503014-01       | 1        |
| AHD            | Diclofenac-Natrium | 15D14B04314450   | 1        |
| Amoli/Phoenix  | Diclofenac-Natrium | 20J01-F09        | 1        |
| Amoli/Phoenix  | Diclofenac-Natrium | RDS/1807/0134A   | 1        |
| Amoli          | Diclofenac-Natrium | 1503014-01       | 1        |
| Bombastus      | Diclofenac-Natrium | 1711026-01       | 1        |
| Caeli/Alliance | Diclofenac-Natrium | 18202602         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 11091201         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 12214202         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 12214205         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 12214206         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 12214219         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 12L28-B05        | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214303         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214304         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214308         | 4        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214309         | 3        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214311         | 8        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214312         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214316         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214317         | 5        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 13214318         | 4        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 140301301        | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 1503014-01       | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169604         | 7        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169609         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169613         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169615         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169617         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15169675         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15278501         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15278502         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15278505         | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15278506         | 3        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15278507         | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-318519 | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-325753 | 2        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-325753 | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 16/29-B04-334699 | 1        |
| Caelo          | Diclofenac-Natrium | 1607016-03       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz           | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 16349207         | 3        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 16349208         | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 1711026-01       | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 1711026-02       | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 1711026-03       | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-345397 | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-352716 | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18039202         | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18039203         | 3        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18039208         | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18039210         | 4        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 182026004        | 5        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18202602         | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18202606         | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 18202609         | 4        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 20003803001      | 2        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 20003803002      | 2        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 20003803004      | 2        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 2000383002       | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 2100005012       | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 21000065004      | 1        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 21000065009      | 2        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 21000065012      | 3        |
| Caelo                | Diclofenac-Natrium | 5081501          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 182026004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 18202601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 18202602         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 18202606         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 18202609         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 20003803001      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 20003803002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 20003803004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 21000065002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 21000065006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Diclofenac-Natrium | 21000065013      | 1        |
| Cealo                | Diclofenac-Natrium | 160701601        | 1        |
| Euph/Sanacorp        | Diclofenac-Natrium | 171102603        | 1        |
| EuRho / Gehe         | Diclofenac-Natrium | 2009027-02       | 2        |
| EuRho /Gumo          | Diclofenac-Natrium | 1711028-03       | 1        |
| EuRho/Jenne          | Diclofenac-Natrium | 1(1711026-03)    | 1        |
| Eurho/Noweda         | Diclofenac-Natrium | 2009027-02       | 1        |
| EuRho/Sanacorp       | Diclofenac-Natrium | 1711026-02       | 2        |
| EuRho/Sanacorp       | Diclofenac-Natrium | 1904008-02       | 1        |
| EuRho/Sanacorp       | Diclofenac-Natrium | 2009027-01       | 1        |
| EuRho/Spangro        | Diclofenac-Natrium | 1711026-02       | 2        |
| EuRho                | Diclofenac-Natrium | 1206026-02       | 1        |
| EuRho                | Diclofenac-Natrium | 1503014-01       | 1        |
| EuRho                | Diclofenac-Natrium | 2009027-02       | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 11091404         | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1111040-01       | 2        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 12060250         | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1206026          | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1206026-01       | 7        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1206026-02       | 3        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 12214220         | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 13111203         | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 140301301        | 1        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1403013-01       | 5        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1403013-02       | 7        |
| Euro OTC             | Diclofenac-Natrium | 1403013-03       | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz           | Charge              | Spektren |
|----------------|--------------------|---------------------|----------|
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1503014-01          | 14       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1503014-02          | 6        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 15169606            | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-321673    | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 16067016-03         | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1607016-01          | 33       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1607016-02          | 17       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1607016-03          | 29       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711023-03          | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711026             | 2        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711026-01          | 17       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 171102602           | 2        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711026-02          | 17       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 171102603           | 3        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711026-03          | 41       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1711026-1           | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 17111026_01         | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-350960    | 2        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1807016-01          | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1904008             | 2        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 190400801           | 3        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1904008-01          | 15       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1904008-02          | 30       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 1904008-1           | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 194008-02           | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 19404008-01         | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2009027             | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2009027-01          | 16       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2009027-02          | 29       |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2009027-03          | 7        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2009027-04          | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 2091715             | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 21031703            | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 23051814            | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 25041403            | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 301180730-21        | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 31101802            | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | 8051812             | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | AP201218-03         | 1        |
| Euro OTC       | Diclofenac-Natrium | AP210516-20         | 1        |
| EURO/all       | Diclofenac-Natrium | 135796              | 1        |
| Euro/Anzag     | Diclofenac-Natrium | 1607016-03          | 1        |
| Euro/L10       | Diclofenac-Natrium | 1711026031904008-01 | 1        |
| EURO/Noweda    | Diclofenac-Natrium | 140301301           | 1        |
| Euro/Phönix    | Diclofenac-Natrium | 1711026             | 1        |
| Euro/Phönix    | Diclofenac-Natrium | 2009027-02          | 1        |
| Europharm/Otto | Diclofenac-Natrium | 135796              | 1        |
| EurRho/ Anzag  | Diclofenac-Natrium | 1403013-03          | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium |                     | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 10031505            | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 12L28-B05-289773    | 2        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 135796-0002         | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 13E03-N02           | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 14031411            | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 14G17-B08-0159A     | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 14G17B08297032      | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 14G17-B08-297032    | 6        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 15D14-B04           | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 15D14-B04-307452    | 1        |
| Fagron         | Diclofenac-Natrium | 15D14-B04-314450    | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz           | Charge            | Spektren |
|---------------------|--------------------|-------------------|----------|
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15D14-B04-315835  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03         | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-318519  | 2        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-321673  | 6        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-324025  | 6        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-325753  | 4        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-327802  | 5        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 16/29-B04-332372  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 1607016-03        | 3        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 16I29-B04         | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 16I29-B04-332372  | 4        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 16I29             | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17F02             | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17F02-B05         | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17F02-B05-338797  | 8        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01         | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17j19-B01-342310  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-342310  | 4        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-345397  | 2        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-350960  | 3        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-352716  | 3        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17j19-b01-354796  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17j19-B01-354796  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-354796  | 2        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01B350960  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 18H24-B07         | 2        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 18H24-B07-357416  | 5        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 18H24-B07-358891  | 5        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02         | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-367737  | 4        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-368388  | 3        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-369055  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-367737  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 20J01-F09-0043A   | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 20J01-F09-374507  | 4        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 21129-B06-221805  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 21C26-F04-377842  | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 21I29-B06-221805  | 2        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 314450            | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | 5041401           | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | F02-3677307       | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | F02-367737        | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | F02-3683808       | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | f04-3778402       | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | F09-3745007       | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | RDS/1405/0159A    | 1        |
| Fagron              | Diclofenac-Natrium | RDS/1607/334699   | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03-325753  | 1        |
| Fargron             | Diclofenac-Natrium | 14G17-B08-297032  | 1        |
| FIEBIG              | Diclofenac-Natrium | 20003803002       | 1        |
| Fischar/Phönix      | Diclofenac-Natrium | 13214311          | 1        |
| Fragon/Sanacorp     | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-3699055 | 1        |
| Gehe                | Diclofenac-Natrium | 1206026-01        | 1        |
| Gehe                | Diclofenac-Natrium | 15278502          | 1        |
| Gehe                | Diclofenac-Natrium | 1711026-03        | 1        |
| GEHE                | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01-342310  | 1        |
| Gehe                | Diclofenac-Natrium | 1904008-01        | 2        |
| Gehe                | Diclofenac-Natrium | 547718202609      | 1        |
| Geilenkirchen       | Diclofenac-Natrium | 15278502          | 2        |
| Hedinger/Phoenix    | Diclofenac-Natrium | 15278506          | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Hubei Gedian Humanwe... | Diclofenac-Natrium | 1711026-02       | 1        |
| JENNE                   | Diclofenac-Natrium | 17J19-B01        | 1        |
| Kehr                    | Diclofenac-Natrium | 1711026-03       | 1        |
| L11                     | Diclofenac-Natrium | 15278506         | 1        |
| L12                     | Diclofenac-Natrium | 18039202         | 1        |
| Noveda                  | Diclofenac-Natrium | 30120071252      | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 11G12-N06        | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 1403013-01       | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 15278504         | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 1711026-03       | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 18039202         | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 18202602         | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 1904008-01       | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-367737 | 1        |
| Noweda                  | Diclofenac-Natrium | 2009027-03       | 1        |
| Phoenix                 | Diclofenac-Natrium | 15K23-B03        | 1        |
| Phoenix                 | Diclofenac-Natrium | 1711026-02       | 1        |
| Phoenix                 | Diclofenac-Natrium | 19L02-F02-368388 | 1        |
| Phönix                  | Diclofenac-Natrium | 1403013-03       | 1        |
| Phönix                  | Diclofenac-Natrium | 1607016-02       | 1        |
| Phönix                  | Diclofenac-Natrium | 1711026-03       | 1        |
| PHÖNIX                  | Diclofenac-Natrium | 17F02-B05        | 1        |
| Phönix                  | Diclofenac-Natrium | 17F02-B05-338797 | 1        |
| Phönix                  | Diclofenac-Natrium | F02-3677307      | 1        |
| Sanacorp                | Diclofenac-Natrium | 1206026-01       | 1        |
| SANACORP                | Diclofenac-Natrium | 18039204         | 1        |
| SANACORP                | Diclofenac-Natrium | 18202606         | 1        |
| Sanacorp                | Diclofenac-Natrium | 3616Q-02994      | 1        |
| siehe Protokoll         | Diclofenac-Natrium | 15169617         | 1        |

- 221 491 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 133 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diclofenac-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 330             | 0              | 173 913         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 668             | 3              | 221 491         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrates*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrates          |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,5529 % (> 99,1058 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20883     | 23037              | 10,85                     | 315,53                          |
| 20886     | 23037              | 24,20                     | 323,54                          |
| 21261     | 23037              | 29,19                     | 314,79                          |
| 21330     | 23037              | 17,70                     | 323,11                          |
| 21467     | 23037              | 16,72                     | 320,13                          |
| 21470     | 23037              | 7,11                      | 326,41                          |
| 22694     | 22694              | 0,00                      | 254,67                          |
| 23037     | 23037              | 0,00                      | 318,27                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Diltiazemhydrochlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20043-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum; Diltiazemum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Diltiazemhydrochlorid   | 6     | 5     | 608   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cocainhydrochlorid | 71,54                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346914         | 21300     | 40       | 20131028   |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346914         | 21406     | 60       | 20131028   |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346914         | 21407     | 60       | 20131028   |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 161908           | 22631     | 40       | 20160715*  |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 170432           | 23325     | 40       | 20170331*  |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04        | 21270     | 40       | 20140417   |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133 | 23015     | 40       | 20160829   |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133 | 23016     | 40       | 20160829   |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907 | 25365     | 40       | 20200713   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 173370   | 23826     | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 183011   | 24389     | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841   | 24505     | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215 | 26115     | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 23001896 | 26950     | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215 | 26115SI   | 20       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 23001896 | 26950SI   | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4236 Spektren von 1069 *Apo-Ident*-Kunden aus 661 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 608 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 135968-0009      | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-218858 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221071 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-223064 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215002      | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215012      | 3        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215018      | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215019      | 6        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215024      | 4        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215026      | 3        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215029      | 7        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22001215030      | 6        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 2200121512       | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22113-B07-223063 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22113-B07-223065 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-223063 | 4        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-223065 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-225364 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-225366 | 2        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | 23C20-B02-227683 | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0440321       | 1        |
|                         | Diltiazemhydrochlorid | Di117052023      | 1        |
| 11.08.14 Phoenix        | Diltiazemhydrochlorid | 13346901         | 1        |
| AEP                     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215013      | 1        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292757 | 1        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043210         | 1        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337017         | 2        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 18301108         | 3        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345623 | 2        |
| AHD                     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010      | 1        |
| ALH                     | Diltiazemhydrochlorid | 15414319         | 1        |
| Alliance Health         | Diltiazemhydrochlorid | 13A02-N05        | 1        |
| Alliance Healthcare     | Diltiazemhydrochlorid | 12I12-N02        | 1        |
| Alliance                | Diltiazemhydrochlorid | 12133008         | 1        |
| Alliance                | Diltiazemhydrochlorid | 12133009         | 1        |
| allianz                 | Diltiazemhydrochlorid | 15230512         | 1        |
| Anzag                   | Diltiazemhydrochlorid | 13346915         | 1        |
| anzag                   | Diltiazemhydrochlorid | 15414319         | 2        |
| Anzag                   | Diltiazemhydrochlorid | 17043203         | 1        |
| apomix                  | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292759 | 1        |
| Bomastus / Alliance ... | Diltiazemhydrochlorid | 17043219         | 1        |
| Bombastus               | Diltiazemhydrochlorid | 16190813         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid |                  | 4        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 10069509         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 1020617/16190813 | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 10212404         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 10212413         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 1090917/17043203 | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 1091503          | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 11091301         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 11134113         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 11134117         | 4        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 11L20-N06        | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12/12-N02        | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12051802         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12133006         | 1        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12133008         | 2        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12133009         | 7        |
| Caelo                   | Diltiazemhydrochlorid | 12133010         | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133011         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133014         | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133022         | 11       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133023         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133028         | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12133029         | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12176801         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12176804         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 12177101         | 13       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1250417          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13031501         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13102004         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1319604          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13196103         | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13196104         | 7        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13196105         | 17       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13196107         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1334609          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346901         | 8        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346902         | 5        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346903         | 10       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346904         | 5        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346905         | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346908         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346914         | 6        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13346915         | 8        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1396103          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13A02-N05        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13G16-N05        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13G16-No5        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04-286569 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13j24-b04-286571 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04-289432 | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1405904          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059133         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 140595           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059502         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059503         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059504         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059513         | 18       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059514         | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 140595143        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059515         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14059521         | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318402         | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318403         | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318409         | 14       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318410         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318412         | 18       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318413         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318414         | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14318416         | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1459513          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292757 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-294133 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-294135 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14g22b08299781   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299781 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15/246/DI        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15212801         | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15212802             | 8        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15212806             | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1521806              | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230000000000000000 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230501             | 7        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230502             | 14       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230503             | 12       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230504             | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230507             | 5        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230510             | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230512             | 17       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230513             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230514             | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230515             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15230516             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 154114319            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414301             | 21       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414302             | 15       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414303             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414304             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414305             | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414309             | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414310             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414312             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414313             | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414318             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414319             | 31       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414320             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15414321             | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15435807             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305399     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305400     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305401     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15G20B-08-312065     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-312065     | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-314375     | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 160415D              | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 161908               | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190801             | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190805             | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190806             | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190807             | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190810             | 11       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190813             | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190814             | 13       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190815             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190817             | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16190818             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-31667      | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-318732     | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-318733     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-319570     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16C14_B11_322642     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-320849     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-322153     | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16G20_B03_325903     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-325903     | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133     | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330365     | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 170043217            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1704317            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 170432             | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043202           | 27       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043203           | 15       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043204           | 13       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043205           | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043207           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043208           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043210           | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043212           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043213           | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043215           | 21       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043216           | 32       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043217           | 30       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043218           | 20       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043219           | 29       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043223           | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043224           | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043227           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043228           | 5        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17043230           | 5        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17053181           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 170602DH/16190813  | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 170729181          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17331012           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17332021           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 173327027          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 173337018          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 173337026          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337004           | 14       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337005           | 33       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337007           | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337009           | 49       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1733701            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337010           | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337011           | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337012           | 23       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337014           | 14       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337016           | 10       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337017           | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337018           | 39       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337025           | 26       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337026           | 41       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17337027           | 31       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1733712            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-333704   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-333705   | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-334192   | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-334837   | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-340697   | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17h25-b01340699    | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-343273   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 180320DHC/17043218 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18041802           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18061511           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18259501           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18301108           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18301109           | 8        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1830111            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18301110           | 13       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18301111           | 36       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1831110            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29_B01_345623   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01          | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345624   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18a29-b01-347886   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861   | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352909   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03          | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-352908   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358917   | 4        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362596   | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366217   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366218   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03-366219   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 1904108            | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190840108          | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841002          | 9        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841004          | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841005          | 25       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841006          | 32       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190841007          | 29       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084103           | 7        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084104           | 17       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084105           | 32       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084106           | 39       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084107           | 29       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084108           | 40       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084110           | 21       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084110P-191028-1 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084110P-200217-2 | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084111           | 13       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19084115           | 22       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 190941007/3720     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19841006           | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 19H09-B03-366217   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622003        | 15       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622007        | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622008        | 8        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622009        | 16       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010        | 36       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011        | 21       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622014        | 2        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622015        | 13       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 2000622011         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 2000622015         | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20C-12-F03-371907  | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20J01F11374760     | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374763   | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035001        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035012        | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035001        | 21       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002        | 29       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003        | 27       |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035004        | 3        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 210000350069       | 1        |
| Caelo     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035008        | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz              | Charge           | Spektren |
|----------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009      | 23       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010      | 23       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011      | 13       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035012      | 18       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035013      | 3        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035016      | 7        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017      | 22       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035021      | 8        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035023      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100003509       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100003510       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035100      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21000035101      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100003517       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100003521       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100035003       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100035010       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100035017       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2100035021       | 2        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 21D26-F02-378333 | 3        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22000062009      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215001      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215003      | 21       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215007      | 9        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215008      | 14       |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215009      | 8        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215011      | 2        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215012      | 3        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215013      | 4        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215015      | 7        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215019      | 4        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215029      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22001215030      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2200125007       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2200125015       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 221001215008     | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 22L13-B07-223063 | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 23051818         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2310213562       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 23121402         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 24061706         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 25041401         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 251422/1         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 261115DHC        | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 27101706         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 27101803         | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2760181          | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 2818A-03562      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 3313U-03562      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 3442             | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 514I-03562       | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 6031302          | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 7082005          | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | 8726             | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-04511      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-19911      | 1        |
| Caelo                | Diltiazemhydrochlorid | RT297            | 1        |
| Caeol/Noweda         | Diltiazemhydrochlorid | 17337018         | 1        |
| Caeolo               | Diltiazemhydrochlorid | 17337005         | 2        |
| Caesar & Lorenz GmbH | Diltiazemhydrochlorid | 17043218         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz              | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Lorenz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 1        |
| Caesar & Loretz / AHD     | Diltiazemhydrochlorid | 19084107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 20000622014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 20000622007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084106    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 1908410     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841004   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084110    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Diltiazemhydrochlorid | 19084107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Diltiazemhydrochlorid | 22001215026 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 22001215008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 22001215015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Diltiazemhydrochlorid | 22001215003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 17337027    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Diltiazemhydrochlorid | 19084105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 19084106    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 19084107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Diltiazemhydrochlorid | 19084108    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 20000622014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 21000035021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Diltiazemhydrochlorid | 22001215008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 20000622008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 20000622015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084104    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084106    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Diltiazemhydrochlorid | 21000035023 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Diltiazemhydrochlorid | 22001215011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 19084103    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz              | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084115    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 22001215007 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph | Diltiazemhydrochlorid | 19084108    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph | Diltiazemhydrochlorid | 20000622009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084108    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19268401    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 20000622003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 20000622008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 20000622015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035008 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 190841      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084103    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084105    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084106    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084111    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 19084115    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 20000622009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | AP220802-01 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diltiazemhydrochlorid | 17337027    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 12133010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17043218    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17043219    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337014    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337018    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337025    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337026    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 17337027    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 18301109    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 18301110    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 18301111    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 190841002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 190841005   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 190841006   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 190841007   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084103    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084104    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084105    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084106    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084107    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084108    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084110    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084111    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084115    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19135410    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 20000622003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 20000622007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 20000622008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 20000622009 | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz              | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 20000622010      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 20000622015      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 2000622003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035001      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035008      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010      | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035011      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035012      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035013      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035016      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035021      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035023      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 220001215007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215007      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215008      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215009      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215011      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215013      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215015      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215019      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | B03-3662107      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Diltiazemhydrochlorid | F03-3719008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035021      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Diltiazemhydrochlorid | 22001215015      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Diltiazemhydrochlorid | 190841006        | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Diltiazemhydrochlorid | 21000035010      | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003      | 1        |
| Caesar & Loretz           | Diltiazemhydrochlorid | 16190806         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Diltiazemhydrochlorid | 17043202         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Diltiazemhydrochlorid | 17043216         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Diltiazemhydrochlorid | 17337012         | 1        |
| CAESAR & LORETZ           | Diltiazemhydrochlorid | 19084105         | 1        |
| Caesar / Gehe             | Diltiazemhydrochlorid | 16190806         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Diltiazemhydrochlorid | 15414302         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Diltiazemhydrochlorid | 14318412         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011      | 1        |
| Caeser und Loretz GmbH    | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| Caleo/ Noweda             | Diltiazemhydrochlorid | 17337009         | 2        |
| Caleo/ Noweda             | Diltiazemhydrochlorid | 17337027         | 2        |
| Caleo/gehe                | Diltiazemhydrochlorid | 18301111         | 1        |
| Caleo                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043202         | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Diltiazemhydrochlorid | 14059514         | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Diltiazemhydrochlorid | 190841006        | 1        |
| Cealo                     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215008      | 1        |
| Chiesi/Phoenix            | Diltiazemhydrochlorid | 15230502         | 1        |
| Divis Laboratories ...    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11_374760 | 1        |
| Divis's Laboratoris ...   | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0560718       | 2        |
| EuRho/Phönix              | Diltiazemhydrochlorid | 14059514         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz              | Charge            | Spektren |
|------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC         | Diltiazemhydrochlorid | 16A18B07          | 1        |
| Euro OTC         | Diltiazemhydrochlorid | 17043216          | 1        |
| Euro OTC         | Diltiazemhydrochlorid | 17043228          | 1        |
| Euro OTC         | Diltiazemhydrochlorid | 17337005          | 1        |
| Euro OTC         | Diltiazemhydrochlorid | 17337027          | 1        |
| Europharm / Gehe | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-343273  | 1        |
| Fagon/Noweda     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-354798  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid |                   | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 10808-N01         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 10D28-N23         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 11-01-N08         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 11C14-N18         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 11E18-N04         | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 11I01-N08         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 11J28-N05         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12/12-N02         | 4        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12/12-N02         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12d05-n07         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12D05-N07         | 14       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12D05-N070        | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12F19-N10         | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12F19-N100102/574 | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12I12-N02         | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12K07-N02         | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 12I12-N02         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13346902          | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13346915          | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 135968-0009       | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13a02-n05         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13A02N05          | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13A02-N05         | 9        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13C14-B11-322642  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13F13-N05         | 10       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13G16_N05         | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13G16-N05         | 23       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04         | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13j24-b04-286569  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13J24B04286569    | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04-286569  | 11       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04-286570  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 13J24-B04-286571  | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12_B04_292757  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12_B04-294133  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12B04          | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04         | 7        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04_294133  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292757  | 23       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14c12-b04-292759  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292759  | 4        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04294133   | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-294133  | 6        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14c12-b04-294134  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-294134  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-294135  | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14G22B08          | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08         | 3        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14g22-b08-299781  | 1        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08299781   | 2        |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299781  | 13       |
| Fagron           | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299782  | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299783  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15414313          | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12/B01305399   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-b01         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01         | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01_305399  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305299  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15b12-b01-305399  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12B01305399    | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305399  | 26       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15b12-b01-305400  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12B01305400    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305400  | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305401  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B02-310792  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08         | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-310792  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-312065  | 13       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15g20-b08-314375  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-314375  | 7        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A14-B11-322153  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07         | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18B07316667    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-316667  | 13       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18B07316668    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16a18-b07-318732  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07318732   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-318732  | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-318733  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07-319570  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11         | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16c14-b11-211642  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14B11320568    | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-320568  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16c14-b11-320849  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14B11320849    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-320849  | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16c14-b11-322152  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14B11322152    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-322152  | 7        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-322153  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-322642  | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03         | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16g20-b03-325903  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20B03325903    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20B03-325903   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-325903  | 21       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133  | 11       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328253  | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16GH20-B03-325903 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01_330396  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16l19-b01-330365  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330365  | 9        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330395  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19B01330396    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330396  | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17043203          | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17043215          | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17337026          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11         | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-333704  | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D-11-B11-333704 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-333705  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-334192  | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17d11b11334837    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-334837  | 19       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17d11-b11-336727  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11B11336727    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-336727  | 7        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01         | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-340697  | 18       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-340698  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-340699  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17h25-b01-341596  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01341596   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-341596  | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-341597  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25B01-341598   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-341598  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-343272  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-343273  | 11       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B01-340697  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18301110          | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29_B01_348861  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-01-347886   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01         | 16       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A-29-B01        | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-32907   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18a29b01345623    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345623  | 17       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18a29-b01-345624  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345624  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345625  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-346694  | 12       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-346695  | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29B01347886    | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-347886  | 22       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-347887  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18a29-b01-348861  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29B01348861    | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861  | 29       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29B01350964    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-350964  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29B01-352722   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352722  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A-29-B01-352722 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352723  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907  | 18       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352909  | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-358861  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345623  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A-B01           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18A-B01-352907    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H03-B03-358920  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09_B03_354798  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09_B03_358918  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09_B03_362595  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03         | 32       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03_354798  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge                      | Spektren |
|-----------|-----------------------|-----------------------------|----------|
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03_366219            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-0008              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-326596            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-352908            | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-354798            | 20       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-357183            | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03357184              | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-357184            | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03-358917            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-b03-358917            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03358917              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358917            | 33       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H-09-B03-358917           | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18h09b03358918              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03358918              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358918            | 20       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03358919              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03-358919             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358919            | 9        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03358920              | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358920            | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-3589818           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-3625905           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-3625909           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03-362595            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362595            | 29       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03-362596             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362596            | 22       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362596/AZ-0560718 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03-362599            | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03362599             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362599            | 14       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362600            | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03366217              | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366217            | 45       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18-H09-B03-366217           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03366218             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366218            | 12       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18-H09B03366218             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366219            | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-58918             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-654798            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-354798            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362596            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366218            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H19-B03-358918            | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H-B03                     | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366219            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 190312702                   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 190841308                   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 19H09-B03-357184            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12F03                    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03                   | 11       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03_371907            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-3719007           | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20c12f03371907              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20c12-f03-371907            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12F03371907              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907            | 36       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371908            | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-3733809 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12F03373389    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-373389  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20c12-f03-374171  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20c12-F03-374171  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12F03374171    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-374171  | 14       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11         | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20j01-f11-374760  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20j01-F11-374760  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374760  | 29       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-3747600 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01F11374761    | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374761  | 10       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11374763   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374763  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374764  | 11       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374765  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 212F11-803-216679 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21D26-F02         | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21D26-F02-378333  | 27       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21D26-F03-378339  | 3        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11             | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11_b03_216679  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-803         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-803-216679  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-b03         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03         | 8        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03_221072  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-213610  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-213611  | 12       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-216679  | 21       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11B03216762    | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-216762  | 7        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-218832  | 2        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-218858  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-218922  | 4        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-2210071 | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221071  | 11       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221072  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221073  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-223064  | 6        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21f11-bo3-216679  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-216679  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22/13-B07-223063  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22082014A         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22113-B07         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22113-B07-223063  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 2213-B07-223063   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 221D-F02-378333   | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22I12-B07-223063  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22i13-B07-223063  | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-223063  | 10       |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-223065  | 5        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 22113-B07         | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 2798              | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 362596            | 1        |
| Fagron    | Diltiazemhydrochlorid | 3713M-03562       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz              | Charge            | Spektren |
|----------------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | 371907            | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | 612213562         | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | 9J14-N17          | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AT-0810520        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0100716        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0150120        | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0440321        | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-04600321       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0460321        | 2        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0470321        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ0560718         | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0560718        | 18       |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0631216        | 10       |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0641216        | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | az-0810520        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0810520        | 7        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ3500522         | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | AZ-C150120        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | B03_2167602       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | B03-3625909       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | B03-3662107       | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | B03-3662108       | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | B07-2230603       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | Bo3-3626000       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-01314       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-0314        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-10515       | 2        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-13114       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-20215       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-21816       | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | Dilt09122022      | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F01-3783303       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F02-3783303       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F03-3719007       | 8        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F03-3719008       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F03-3733809       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F03-3741701       | 2        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F03-374171        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F11-3747600       | 4        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F11-3747601       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F11-3747603       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F11-3747605       | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | F11-374764        | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | P-07041629/305400 | 1        |
| Fagron         | Diltiazemhydrochlorid | P-09101821/348861 | 1        |
| Fargon/AEP     | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907  | 1        |
| Fargon/AHD     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907  | 1        |
| Fargon/Kehr    | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133  | 1        |
| Fargon/Krieger | Diltiazemhydrochlorid | 17H25-B1-340697   | 1        |
| Fargon/Krieger | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907  | 1        |
| Fargon/Krieger | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-354798  | 1        |
| Fargon/Krieger | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362595  | 1        |
| Fargon/Noweda  | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03         | 1        |
| Fargon/Phönix  | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358917  | 1        |
| Fargon/Phönix  | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-374171  | 1        |
| Fargon/Phönix  | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-216820  | 1        |
| Fargon         | Diltiazemhydrochlorid | 16C14-B11-320849  | 1        |
| Fargon         | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861  | 1        |
| Fargon         | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907  | 1        |
| Fargon         | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362595  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz              | Charge            | Spektren |
|--------------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fargon                   | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0810520        | 1        |
| Fargon                   | Diltiazemhydrochlorid | B03-3625905       | 1        |
| Fargon                   | Diltiazemhydrochlorid | F03-3719007       | 1        |
| FGagron7Noweda           | Diltiazemhydrochlorid | B03-2136101       | 1        |
| Fgron / Gehe             | Diltiazemhydrochlorid | 17H25B01341596    | 1        |
| Fiebig ek:12.27 01.08.12 | Diltiazemhydrochlorid | 11/01-N08         | 1        |
| Fiebig                   | Diltiazemhydrochlorid | 15230514          | 5        |
| Fiebig                   | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133  | 1        |
| Fiebig                   | Diltiazemhydrochlorid | 17043227          | 1        |
| Fragon/ Gehe             | Diltiazemhydrochlorid | 18h09b03366217    | 1        |
| Fragon/Noweda            | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330396  | 1        |
| Fragon/Sanacorp          | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358918  | 1        |
| Gatt-Koller              | Diltiazemhydrochlorid | 22J02643          | 1        |
| Gehe amax                | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-354798  | 1        |
| Gehe amax                | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366218  | 1        |
| Gehe amax                | Diltiazemhydrochlorid | 190841005         | 2        |
| Gehe amax                | Diltiazemhydrochlorid | 19084106          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 12133009          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 12133022          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 13346915          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 14C12-B04-292757  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299781  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 15230503          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 15414319          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 15B12-B01-305399  | 2        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 16190806          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 16190813          | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 16190813          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 16L-19-B01-330365 | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043202          | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043217          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043218          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17043219          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337005          | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337025          | 2        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337026          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337027          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11         | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 17d11-b11-334837  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18301111          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01         | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-352907  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03         | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358917  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358918  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362599  | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 19084110          | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622009       | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03         | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-371907  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374760  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002       | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 21000035016       | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 21D26-F02-378333  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-213610  | 1        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221071  | 2        |
| Gehe                     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215009       | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 22001215018       | 1        |
| GEHE                     | Diltiazemhydrochlorid | 22I13-B07-223063  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Gehe                        | Diltiazemhydrochlorid | F11-3747600      | 1        |
| Geilenkirchen               | Diltiazemhydrochlorid | 17043218         | 1        |
| Geilenkirchen               | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| Hedinger GmbH               | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03        | 1        |
| Jenne                       | Diltiazemhydrochlorid | 15414313         | 1        |
| Jenne                       | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017      | 1        |
| Kehr                        | Diltiazemhydrochlorid | 17043228         | 1        |
| Kehr                        | Diltiazemhydrochlorid | 22001215003      | 2        |
| Klenk                       | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-347886 | 1        |
| Klosterring                 | Diltiazemhydrochlorid | 16190806         | 1        |
| Krieger/Phönix              | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0460321       | 1        |
| Krieger                     | Diltiazemhydrochlorid | 22i13-B07-223063 | 1        |
| Kuerzel                     | Diltiazemhydrochlorid | 13G16-N05        | 1        |
| M/s.Piramal Enterpri...     | Diltiazemhydrochlorid | 190841005        | 1        |
| M/s.Piramal Enterpri...     | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| M/s/Noweda                  | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-03519      | 4        |
| Nachprüfung                 | Diltiazemhydrochlorid |                  | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861 | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011      | 1        |
| Noveda 17.09.2019           | Diltiazemhydrochlorid | 19084105         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 12133010         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 12133022         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 12133029         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 12176801         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 13346901         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 14318409         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 15230503         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 15414319         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 16190812         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 16L19-B01-330365 | 2        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 17334012         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 17337026         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 17D11-B11-334837 | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 18H09B03358918   | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362595 | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 19084104         | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 20000622011      | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11-374760 | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035002      | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003      | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 21000035017      | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 2100035010       | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215007      | 2        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215012      | 1        |
| Noveda                      | Diltiazemhydrochlorid | 22001215024      | 1        |
| p&m cosmetics/gehe          | Diltiazemhydrochlorid | 17043217         | 1        |
| Phoenix 14.03.2019 15,21EUR | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-345623 | 1        |
| phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 11/01-N08        | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 13346902         | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 13346914         | 1        |
| phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 14318412         | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 15230503         | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337005         | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 17337018         | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03        | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-357183 | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 20000622014      | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 200101601        | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 20J01-F11        | 1        |
| Phoenix                     | Diltiazemhydrochlorid | 20j01-f11-374763 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Phoenix                 | Diltiazemhydrochlorid | 21000035001      | 2        |
| Phoenix                 | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003      | 1        |
| Phoenix                 | Diltiazemhydrochlorid | 21000035013      | 3        |
| Phoenix                 | Diltiazemhydrochlorid | 2100035004       | 1        |
| Phoenix                 | Diltiazemhydrochlorid | B03-3625906      | 1        |
| Phönix Gotha            | Diltiazemhydrochlorid | 15230503         | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret... | Diltiazemhydrochlorid | 19084115         | 1        |
| Phönix/Fagon            | Diltiazemhydrochlorid | 16A18-B07_318732 | 1        |
| Phönix/Fargon           | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-358917 | 1        |
| Phönix/Fargon           | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0560718       | 1        |
| Phönix/Fargon           | Diltiazemhydrochlorid | F03-3719007      | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 13196106         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 13F13-N05        | 1        |
| phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 14059514         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 15212801         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 15414302         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 15G20-B08-310792 | 1        |
| phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-328133 | 1        |
| PHÖNIX                  | Diltiazemhydrochlorid | 17043215         | 2        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 17043219         | 1        |
| PHÖNIX                  | Diltiazemhydrochlorid | 17337004         | 2        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 17d11-b11-334837 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-347886 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-348861 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18h09-b03-358917 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03358917  | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-362595 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03-366217 | 2        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 19084106         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| PHÖNIX                  | Diltiazemhydrochlorid | 19084108         | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 20000622015      | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 2000622003       | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 20C12-F03-373389 | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 21F11B03213611   | 1        |
| phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 21F11-B03-221071 | 2        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 22001215024      | 3        |
| PHönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 22001215030      | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | 2200121530       | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0350522       | 2        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | AZ-0560718       | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | b03-3625906      | 1        |
| Phönix                  | Diltiazemhydrochlorid | f11-3747600      | 1        |
| Piramal Healthcare L... | Diltiazemhydrochlorid | 12/12-N02        | 1        |
| Piramal/Noweda          | Diltiazemhydrochlorid | DIL/M-02820      | 4        |
| Piramal Healthcare LTD. | Diltiazemhydrochlorid | 12F19-N10        | 1        |
| Röntgen                 | Diltiazemhydrochlorid | 18A29-B01-350964 | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 14059523         | 1        |
| Sanacorp /Fargron       | Diltiazemhydrochlorid | 16G20-B03-325903 | 1        |
| Sanacorp WE 17.02.17... | Diltiazemhydrochlorid | 16190806         | 1        |
| Sanacorp, 18.02.17, ... | Diltiazemhydrochlorid | 16190807         | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 11134115         | 4        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 11134121         | 2        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 11J28-04511      | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 12/12-N02        | 2        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 12133010         | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 12I12-N02        | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 13j24-b04-286569 | 1        |
| Sanacorp                | Diltiazemhydrochlorid | 14c12-b04-292757 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 17043217         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 17337005         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 17337009         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 17337026         | 2        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 18301111         | 2        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 18H09-B03        | 2        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 190841006        | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 19084104         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 19084106         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 19084107         | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 21000035003      | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 21000035009      | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 22001215007      | 2        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 22001215009      | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 22001215012      | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | 3216679          | 1        |
| Sanacorp              | Diltiazemhydrochlorid | Fargon           | 1        |
| sittig                | Diltiazemhydrochlorid | 14G22-B08-299781 | 1        |
| VDL;18.02.15;15,95EUR | Diltiazemhydrochlorid | 14059514         | 1        |
| Wepa / Wepa           | Diltiazemhydrochlorid | 17043218         | 1        |

- 217 926 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 651 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diltiazemhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4063            | 173            | 217 926         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 95,9160 % (> 95,8451 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer



die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21270     | 22631              | 27,30                     | 88,95                           |
| 21300     | 22631              | 12,60                     | 89,53                           |
| 21406     | 22631              | 12,00                     | 89,51                           |
| 21407     | 22631              | 12,57                     | 97,67                           |
| 22631     | 22631              | 0,00                      | 101,22                          |
| 23015     | 23325              | 22,53                     | 95,01                           |
| 23016     | 22631              | 26,18                     | 97,18                           |
| 23325     | 23325              | 0,00                      | 96,78                           |
| 25365     | 22631              | 17,20                     | 102,85                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dimethylfumarat</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21558-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dimethylfumarat; Dimethylis fumaras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dimethylfumarat         | 2     | 1     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|             | Art der Abgrenzung                   |
|-------------|--------------------------------------|
| Ethylacetat | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 136,98                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Dimethylfumarat | 13269801   | 21558     | 60       | 1506634    |
| Euro OTC  | Dimethylfumarat | 1410013-01 | 21833     | 60       | 20141125   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Dimethylfumarat | 1601013-01 | 23907     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz        | Charge | Spektren |
|--------------|-----------------|--------|----------|
| Lab.Offichem | Dimethylfumarat |        | 5        |

- 222 157 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimethylfumarat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 222 157         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21558     | 21558              | 0,00                      | 307,45                          |
| 21833     | 21558              | 15,38                     | 301,12                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Diphenhydraminhydrochlorid</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20186-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydraminum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Diphenhydraminhydrochlorid | 7     | 5     | 63    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bromhexinhydrochlorid      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Doxylaminhydrogensuccinat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxepinhydrochlorid | 79,14                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329816 | 21304     | 40       | 20121119   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329816         | 21464     | 60       | 20121119           |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004901         | 23235     | 40       | 20160122           |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 180082           | 24755     | 40       | 20180126*          |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 22002760         | 26361     | 30       | 20220923*          |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 22002760         | 26361SI   | 20       | 20220923*          |
| Fagron    | Diphenhydraminhydrochlorid | 16C25-B03-331026 | 23262     | 40       | AR-17-FG-015432-02 |
| Fagron    | Diphenhydraminhydrochlorid | 18K28-B02-358954 | 24702     | 40       | 20181219           |
| Fagron    | Diphenhydraminhydrochlorid | 20G03-F08-374141 | 25746     | 50       | 20200928           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072617 | 23206     | 40       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 172276   | 23803     | 40       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 183010   | 24390     | 40       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 22003785 | 26717     | 40       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 23001022 | 26836     | 40       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 22003785 | 26717SI   | 20       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 23001022 | 26836SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 198 Spektren von 102 *Apo-Ident*-Kunden aus 65 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 63 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000109013 | 1        |
|           | Diphenhydraminhydrochlorid | 22002760004 | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid |             | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 10122030    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007702    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007713    | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007715    | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007716    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007721    | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329805    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329815    | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 13100462    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 13331810    | 2        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 13331813    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 13343104    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072602    | 4        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072603    | 5        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072608    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072609    | 6        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072614    | 12       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072617    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072630    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15220402    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15220403    | 8        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15220404    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 15220405    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004905    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004908    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004910    | 8        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008201    | 5        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008202    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008205    | 5        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008208    | 9        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18108407    | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 1814A-01339 | 1        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168403    | 3        |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168407    | 17       |
| Caelo     | Diphenhydraminhydrochlorid | 1912I-01339 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 2000239001       | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 20002393001      | 4        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 20071502         | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 2041403          | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000108002      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000109007      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000109013      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 22003785002      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 2215I-01339      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 25071306         | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 2517M-01339      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 2818A-01339      | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 3071715          | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 31031508         | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 5121204          | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 8072001          | 1        |
| Caelo                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008205         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168407         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168407         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000108002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000109007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008208         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168407         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diphenhydraminhydrochlorid | 20002393004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000108003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Diphenhydraminhydrochlorid | 21000109007      | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004905         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008205         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168403         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Diphenhydraminhydrochlorid | 18168407         | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Diphenhydraminhydrochlorid | 20002393001      | 2        |
| Caesar/Noweda           | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007714         | 1        |
| Fagron                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 12F28-N01        | 1        |
| Fagron                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 12J04-N02        | 1        |
| Fagron                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 13A14-B40-293346 | 1        |
| Fagron                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072614         | 1        |
| Fagron                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 16C25-B03-331026 | 1        |
| Finze                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 9F05-N04         | 2        |
| Gatt-Koller             | Diphenhydraminhydrochlorid | 21J02410         | 1        |
| Gatt-Koller             | Diphenhydraminhydrochlorid | 606030315        | 1        |
| Gehe                    | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329815         | 1        |
| Jenne                   | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008208         | 1        |
| L30                     | Diphenhydraminhydrochlorid | 18008201         | 1        |
| Noweda                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 12007716         | 1        |
| Noweda                  | Diphenhydraminhydrochlorid | 15220402         | 1        |
| PHOENIX 29.01.2013      | Diphenhydraminhydrochlorid | 120208           | 1        |
| Phönix WE: 07.01.14 ... | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329805         | 1        |
| Recordati/Noweda        | Diphenhydraminhydrochlorid | 17100490         | 1        |
| Sanacorp                | Diphenhydraminhydrochlorid | 12329805         | 1        |
| Sanacorp                | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072608         | 1        |
| Sanacorp                | Diphenhydraminhydrochlorid | 15072617         | 1        |
| Sanacorp                | Diphenhydraminhydrochlorid | 16004908         | 1        |
| Supriya/Noweda          | Diphenhydraminhydrochlorid | 20002393004      | 1        |

- 221 964 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 244 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| Typ B | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| Typ C | 0              | 185             | 13             | 221 964         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 93,4343 % (> 91,9192 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21304     | 23262             | 19,02                     | 102,12                          |
| 21464     | 23262             | 16,25                     | 101,93                          |
| 23235     | 23262             | 18,14                     | 101,73                          |
| 23262     | 23262             | 0,00                      | 109,18                          |
| 24702     | 23262             | 8,98                      | 107,16                          |
| 24755     | 24755             | 0,00                      | 101,30                          |
| 25746     | 23262             | 10,00                     | 102,18                          |
| 26361     | 26361             | 0,00                      | 102,20                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Diphenylcyclopropenon</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003690-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Diphenylcyclopropenon   | 7     | 3     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 18](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz       | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumbenzoat | 44,17                  | 27,24                          |
| Dithranol      | 111,80                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 12L17-N07        | 20934     | 40       | 1407599    |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 13I26-N12        | 21342     | 40       | 1504598    |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 13I26-N12        | 21539     | 35       | 20130920   |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 16F02-B10-329708 | 23070     | 40       | 1902476    |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 16F02-B10-326265 | 23071     | 40       | 20160822   |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 20I09-F02-374243 | 25585     | 40       | 20201016   |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 20J27-F06-374823 | 25741     | 50       | 20201109   |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 22D27-B01-226151 | 26540     | 40       | 20220630   |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 22D27-B01-226151 | 26540SI   | 20       | 20220630   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 786 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 15J12-B01-316620 | 22362     | 60       |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 18I03-B04-356833 | 24582     | 40       |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 19K26-F01-367396 | 25189     | 40       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz              | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------------------|---------------------|----------|
| Euro OTC  | Diphenylcyclopropenon | 17B-13B02-334769    | 1        |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 1 (17B13-B02-34977) | 1        |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 16F02B10324263      | 1        |
| Fagron    | Diphenylcyclopropenon | 16F02-B10-327812    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz              | Charge           | Spektren |
|--------------|-----------------------|------------------|----------|
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 18I03B04         | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 18I-03-B04       | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 18I03-B04_356833 | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 19K26-F01-367396 | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 20J27-F06-374823 | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 35-16-I-95P3117  | 1        |
| Fagron       | Diphenylcyclopropenon | 35-17-II-57P3503 | 1        |
| Fiebig       | Diphenylcyclopropenon | 17B13-B02-334769 | 1        |
| Frago/Noweda | Diphenylcyclopropenon | 16F02-B10-324263 | 2        |

- 222 146 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 295 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenylcyclopropenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 345             | 0              | 148 786         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 0              | 222 146         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2609 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20934     | 20934                  | 0,00                         | 101,73                             |
| 21342     | 21342                  | 0,00                         | 275,32                             |
| 21539     | 21342                  | 4,50                         | 283,66                             |
| 23070     | 23070                  | 0,00                         | 90,53                              |
| 23071     | 21342                  | 63,01                        | 277,46                             |
| 25585     | 20934                  | 35,50                        | 112,55                             |
| 25741     | 20934                  | 12,51                        | 106,71                             |
| 26540     | 20934                  | 38,49                        | 94,80                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Dithranol</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20032-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Dithranol; Dithranolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Dithranol               | 11    | 3     | 135   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere                  | 117,73                 | —                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 34,64                          |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 36,10                          |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 51,98                          |
| Benzoessäure               | >50                    | 59,17                          |
| Eosin gelblich             | >50                    | 161,16                         |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 269,52                         |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 567,21                         |
| Tannin                     | >50                    | 1207,10                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Dithranol | 18115302         | 24169     | 40       | 1811302    |
| Caelo     | Dithranol | 18190604         | 24429     | 40       | 1904372    |
| Caelo     | Dithranol | 190868           | 24501     | 40       | 20190426*  |
| Caelo     | Dithranol | 190550           | 24503     | 40       | 20190426*  |
| Caelo     | Dithranol | 20002967002      | 25429     | 30       | 2102141    |
| Caelo     | Dithranol | 20002967         | 25646     | 40       | 20201021*  |
| Euro OTC  | Dithranol | 1702022-01       | 24153     | 40       | 1809448    |
| Euro OTC  | Dithranol | 2201006          | 25960     | 40       | 20220209*  |
| Fagron    | Dithranol | 18B23-B05-348137 | 24172     | 40       | 20180430   |
| Fagron    | Dithranol | 20K20-B04-203566 | 25502     | 40       | 20201127   |
| Fagron    | Dithranol | 22F11-B02-223754 | 26452     | 40       | 230502386  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 701 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz  | Charge              | Proben-ID            | Spektren |
|--------------|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Audor Pharma | Dithranol | APDP_DNL/11/17/001D | 24173                | 40       |
| Euro OTC     | Dithranol | 2001025             | 25101                | 40       |
| Euro OTC     | Dithranol | 2004028             | 25472                | 40       |
| Euro OTC     | Dithranol | 2201006             | 25960SI <sup>†</sup> | 10       |

- 174 113 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 472 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 150 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 134 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz  | Charge                | Spektren |
|--------------|-----------|-----------------------|----------|
|              | Dithranol | 22001422005           | 2        |
|              | Dithranol | 22001422012           | 1        |
|              | Dithranol | 22F11-B02-226170      | 2        |
|              | Dithranol | 23F15-B01-231257      | 1        |
| AHD          | Dithranol | 1702022-04            | 1        |
| Alliance     | Dithranol | 22001422005           | 1        |
| Anzag        | Dithranol |                       | 2        |
| Anzag        | Dithranol | 120302502             | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol |                       | 15       |
| Audor Pharma | Dithranol | 11/11/002D            | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | 28 (APOP-DNL/11/17/0  | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | A00P-DNL/11/17002S    | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/351/2010D        | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/365/2011         | 2        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/365/2011D        | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/375/2012D        | 8        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/450/2016D        | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT/471/2017D        | 4        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT3752012D          | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APDT3902013D          | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APO-DNL/11/17/001-1D  | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/0002   | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | ApOPDNL/11/17/001     | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001    | 2        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001-1  | 3        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001-1D | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001D   | 4        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001-D  | 4        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/002    | 4        |
| Audor Pharma | Dithranol | apop-dnl/11/17/002d   | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17/002D   | 2        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17001-1   | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL/11/17001-1D  | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL11170011D     | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APOP-DNL1117002D      | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | APQP-DNL/11/17/002D   | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | DT/351/2010D          | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | DT/375/2012D          | 2        |
| Audor Pharma | Dithranol | OP-DNL/11/17/0001     | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | OP-DNL/11/17/001      | 1        |
| Audor Pharma | Dithranol | OP-DNL/11/17/001-1D   | 1        |
| Caelo        | Dithranol |                       | 2        |
| Caelo        | Dithranol | 11064501              | 1        |
| Caelo        | Dithranol | 12014502              | 1        |
| Caelo        | Dithranol | 12014504              | 2        |
| Caelo        | Dithranol | 1203025-02            | 1        |
| Caelo        | Dithranol | 1212I-01274           | 1        |
| Caelo        | Dithranol | 12236809              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-----------|----------------------|----------|
| Caelo                     | Dithranol | 12236811             | 4        |
| Caelo                     | Dithranol | 12375302             | 4        |
| Caelo                     | Dithranol | 12375305             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 12375403             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 12375601             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 13120502             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 13120503             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 13120504             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 13120702             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 14101715             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 1702022-01           | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 1702022-04           | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 18055001             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 18115302             | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 18115306             | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 18115308             | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 18B23-B05-348137     | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 19055001             | 6        |
| Caelo                     | Dithranol | 19086804             | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 19204604             | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 19204605             | 5        |
| Caelo                     | Dithranol | 192939004            | 11       |
| Caelo                     | Dithranol | 192939005            | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | 200000243003         | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 20000243003          | 13       |
| Caelo                     | Dithranol | 200004097004         | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 20001097004          | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 20002967002          | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 20004097001          | 6        |
| Caelo                     | Dithranol | 20004097002          | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 20004097004          | 6        |
| Caelo                     | Dithranol | 21000824001          | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 210008240007         | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 21000824001          | 15       |
| Caelo                     | Dithranol | 21000824002          | 2        |
| Caelo                     | Dithranol | 21000824004          | 20       |
| Caelo                     | Dithranol | 21000824007          | 5        |
| Caelo                     | Dithranol | 2100824004           | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 27111206             | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | 7/2020               | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | APDT/3652011D        | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | APDT/375/2012D       | 3        |
| Caelo                     | Dithranol | APDP-DNL/11/17/001-1 | 1        |
| Caelo                     | Dithranol | B04-2035606          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 192939004            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 192939004            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 20000243002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 21000824004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dithranol | 21000824001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dithranol | 21000824004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Dithranol | 21000824007          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 21000824007          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 20004097001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 21000824002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 20000243004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 20004097001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Dithranol | 21000824007          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Dithranol | 1702022-04           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Dithranol | 19055001             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Dithranol | 19086804             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-------------------------|-----------|--------------------|----------|
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Dithranol | 192939004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 192939005          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20000243003        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20000243004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20002967002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20004097001        | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20004097002        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 20004097004        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 21000824001        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 21000824003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 21000824004        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Dithranol | 21000824007        | 1        |
| Cealo                   | Dithranol | 20004097004        | 2        |
| Ceasar & Loretz GmbH... | Dithranol | 19204605           | 1        |
| EuRho / Noweda          | Dithranol | 2004028-01         | 1        |
| EuRho/ Sanacorp         | Dithranol | 2201006-01         | 1        |
| EuRho/Phoenix           | Dithranol | 2001025-01         | 2        |
| EuRho/Sanacorp          | Dithranol | 2004028            | 1        |
| EuRho                   | Dithranol | 1203025-01         | 1        |
| EuRho                   | Dithranol | 2201006-03         | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol |                    | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1008011-01         | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1008011-02         | 2        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1203025-01         | 2        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1203025-02         | 14       |
| Euro OTC                | Dithranol | 1311029-01         | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702002-04         | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 17020022-02        | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 170202-01          | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702021            | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702021-02         | 2        |
| Euro OTC                | Dithranol | 170202103          | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702021-03         | 12       |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702021-0301/2021  | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702022-01         | 2        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702022-02         | 3        |
| Euro OTC                | Dithranol | 1702022-04         | 12       |
| Euro OTC                | Dithranol | 20004097002        | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 200102501          | 2        |
| Euro OTC                | Dithranol | 2001025-01         | 26       |
| Euro OTC                | Dithranol | 200402801          | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | 2004028-01         | 6        |
| Euro OTC                | Dithranol | 2004028-02         | 8        |
| Euro OTC                | Dithranol | 2201006-01         | 4        |
| Euro OTC                | Dithranol | 2201006-03         | 3        |
| Euro OTC                | Dithranol | 56/11072013        | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | DT/370/2012        | 1        |
| Euro OTC                | Dithranol | DTHX-094           | 1        |
| Euro/ AHC               | Dithranol | 2201006-03         | 1        |
| Euro/ Gehe              | Dithranol | AP0P-DNL/11/17/002 | 1        |
| Euro/Jenne              | Dithranol | 1702022-04         | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 11L20-N13          | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 1-21883004         | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 1218834            | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 13A30-N01          | 4        |
| Fagron                  | Dithranol | 17710I-01274       | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 18823-B50-35511    | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 18B23-B50-35511    | 2        |
| Fagron                  | Dithranol | 20C20-B07-200565   | 1        |
| Fagron                  | Dithranol | 20G27-B01-200443   | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-----------------|-----------|----------------------|----------|
| Fagron          | Dithranol | 20K20-B04            | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 20K20-B04-203566     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 20k20-B04-210534     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 20K20-B04-210534     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 21/17-B01-213565     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 21/17-B01-218834     | 5        |
| Fagron          | Dithranol | 21117B01-218834      | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 21I17-b01-218834     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 21I17-B01-218834     | 4        |
| Fagron          | Dithranol | 220100603            | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 22F11-B02-226170     | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 9K10-N19             | 1        |
| Fagron          | Dithranol | B01-2188304          | 2        |
| Fagron          | Dithranol | B01-2188304          | 1        |
| Fagron          | Dithranol | 0P-DNL-C1-002/21     | 1        |
| Gehe/Audar      | Dithranol | APDT3752012D         | 1        |
| Gehe/Euro       | Dithranol | 2201006-03           | 1        |
| Gehe            | Dithranol | 1311029-01           | 1        |
| Gehe            | Dithranol | 21/17-B01-218834     | 1        |
| Gehe            | Dithranol | 22F11-B02-226170     | 1        |
| Gehe            | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001   | 1        |
| Jenne / Optimus | Dithranol | 2004028-01           | 1        |
| Jenne           | Dithranol | 2001025-01           | 2        |
| Noweda, EuRho   | Dithranol | 2201006-03           | 1        |
| Noweda          | Dithranol | 1203025-02           | 1        |
| Noweda          | Dithranol | 1702022-02           | 1        |
| Noweda          | Dithranol | 2201006-04           | 1        |
| Noweda          | Dithranol | APDT/375/2012        | 1        |
| Noweda          | Dithranol | DT/375/2012D         | 1        |
| Optimus Pharma  | Dithranol |                      | 1        |
| Optimus/Phönix  | Dithranol | APOP-DNL11/17/002D   | 1        |
| Pala            | Dithranol | DTHX-097             | 1        |
| Phoenix/Noweda  | Dithranol | APOP-DNL/11/17/002D  | 1        |
| Phoenix         | Dithranol | 1701030-01           | 1        |
| Phoenix         | Dithranol | apopdnl1117002d      | 1        |
| phönix          | Dithranol | 21000824007          | 1        |
| Phönix          | Dithranol | Caelo                | 1        |
| Sanacorp        | Dithranol |                      | 1        |
| Sanacorp        | Dithranol | 1702022-04           | 1        |
| Sanacorp        | Dithranol | APDT/375/2012        | 1        |
| Sanacorp        | Dithranol | APOP-DNL/11/17/001-D | 1        |

- 221 690 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 159 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dithranol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.



|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 430             | 0              | 148 701         |
| Typ B | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| Typ C | 0              | 431             | 41             | 221 690         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 91,3136 % (> 90,6780 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24153     | 24153              | 0,00                      | 153,60                          |
| 24169     | 24169              | 0,00                      | 148,97                          |
| 24172     | 24169              | 5,43                      | 148,35                          |
| 24429     | 24429              | 0,00                      | 168,95                          |
| 24501     | 24501              | 0,00                      | 146,15                          |
| 24503     | 24503              | 0,00                      | 149,12                          |
| 25429     | 25429              | 0,00                      | 165,70                          |
| 25502     | 24153              | 30,20                     | 143,56                          |
| 25646     | 25646              | 0,00                      | 175,21                          |
| 25960     | 25960              | 0,00                      | 212,69                          |
| 26452     | 26452              | 0,00                      | 151,80                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Doxepinhydrochlorid                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005411-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Doxepinhydrochlorid; Doxepini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Doxepinhydrochlorid     | 5     | 4     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Benzydaminhydrochlorid | 82,00                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1909145          | 25812     | 50       | 20190716   |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2003479          | 25814     | 50       | 20200312   |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1909145          | 25815     | 50       | 2204026    |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2207952          | 26321     | 40       | 20220628   |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 18A30-B01-361389 | 25816     | 50       | 20190617   |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 21G23-B04-222859 | 26387     | 40       | 20211005   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1904946          | 25813                | 50       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2112869          | 25897                | 50       |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 20C26-F01-371195 | 25720                | 40       |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 21G23-B05-215698 | 25910                | 40       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1909145          | 25812SI <sup>†</sup> | 10       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1904946          | 25813SI              | 10       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2003479          | 25814SI <sup>†</sup> | 10       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 1909145          | 25815SI <sup>†</sup> | 10       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2112869          | 25897SI              | 10       |
| Dipharma  | Doxepinhydrochlorid | 2207952          | 26321SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 18A30-B01-361389 | 25816SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 21G23-B05-215698 | 25910SI              | 10       |
| Fagron    | Doxepinhydrochlorid | 21G23-B04-222859 | 26387SI <sup>†</sup> | 20       |

- 173 953 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxepinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 290             | 0              | 173 953         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 25812     | 25815                  | 13,06                        | 115,28                             |
| 25814     | 25815                  | 18,56                        | 128,90                             |
| 25815     | 25815                  | 0,00                         | 121,88                             |
| 25816     | 25815                  | 12,81                        | 149,01                             |
| 26321     | 25815                  | 11,06                        | 112,97                             |
| 26387     | 25815                  | 13,87                        | 116,06                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Doxycyclinhyclat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20796-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Doxycyclinhyclat        | 5     | 3     | 27    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                              | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Chlortetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 74,59                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Doxycyclinhydrochlorid | 12G12-N15        | 20796     | 40       | 1404233    |
| Fagron    | Doxycyclinhydrochlorid | 12G12-N15        | 20821     | 40       | 20120807   |
| Fagron    | Doxycyclinhydrochlorid | 14K28-B05-312218 | 22242     | 60       | 20150216   |
| Fagron    | Doxycyclinhydrochlorid | 19A30-B01-360207 | 24820     | 40       | 20190412   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 19I12-F01-366406 | 24946     | 40       | 20191204   |
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 21I10-B02-219301 | 26328     | 40       | 20211117   |
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 21I10-B02-219301 | 26328SI   | 20       | 20211117   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-330167 | 23118     | 40       |
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 18D18-B01-349567 | 24170     | 40       |
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 21I15-F01-380126 | 25905     | 40       |
| Fagron    | Doxycyclinhyclat | 21I15-F01-380126 | 25905SI   | 10       |

- 174 113 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 36 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
|                         | Doxycyclinhyclat | 21I10-B02-221825 | 1        |
| AHD                     | Doxycyclinhyclat | 18D18-B01-353701 | 1        |
| Caelo                   | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-335675 | 1        |
| Caelo                   | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-341857 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 12G12-N15        | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 13D24-B40-298948 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 14K28-B05-312010 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16/06-B02-341857 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 1603008          | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 1606B02330167    | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16106-Bo2        | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16E04-B07-231917 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02        | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-330167 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-341857 | 4        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 16106-B02-330167 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 17112201         | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 18D18_B01_349567 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 18D18-B01-349567 | 2        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 18D18B01353701   | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 18D18-B01-353701 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 18D18-B01-353801 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 19A30-B01        | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 19A30-B01-360207 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 20101701         | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | 21/10-B02-221825 | 1        |
| Fagron                  | Doxycyclinhyclat | F01-3687101      | 1        |
| Fragron/Sanacorp        | Doxycyclinhyclat | 16106-B02-335675 | 1        |
| Löwen City-Apotheke ... | Doxycyclinhyclat | 10022014         | 1        |
| Löwen City-Apotheke ... | Doxycyclinhyclat | 2042015          | 1        |
| Merck                   | Doxycyclinhyclat | 22022019         | 1        |
| Sanacorp                | Doxycyclinhyclat | 16I06-B02-335675 | 1        |

- 222 126 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 280 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxycyclinhyclat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 35              | 1              | 222 126         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,2222 % (> 88,8889 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20796     | 20796              | 0,00                      | 155,58                          |
| 20821     | 20796              | 9,13                      | 154,20                          |
| 22242     | 20796              | 21,58                     | 155,88                          |
| 24820     | 20796              | 19,21                     | 159,32                          |
| 24946     | 20796              | 17,52                     | 163,39                          |
| 26328     | 20796              | 22,67                     | 156,03                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Doxylaminhydrogensuccinat                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20315-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminsuccinat; Doxylaminum succinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Doxylaminhydrogensuccinat | 6     | 4     | 69    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Diphenhydraminhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonhydrogensuccinat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Methylprednisolonhydrogensuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Benzydaminhydrochlorid | 82,01                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 15203906         | 23085     | 40       | 20151112   |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 15203906         | 23086     | 40       | 20151112   |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 183312           | 24535     | 40       | 20190219*  |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 14F03-B01-293498 | 21542     | 60       | 1410524    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15F01-B04-309189 | 22601     | 40       | AR-16-FG-011361-01 |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20B19-F06-370985 | 25518     | 40       | 20200320           |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20K05-F03-375371 | 25838     | 50       | 20201207           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 821 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 172047      | 23626     | 40       |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 181277      | 24536     | 40       |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 20002147003 | 25514     | 40       |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 22000214    | 26114     | 40       |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 22000214    | 26114SI   | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 162 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 65 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                  | Charge             | Spektren |
|-----------|---------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat |                    | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 14k27-B07          | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 15F01-B04-317385   | 2        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04B01327356     | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-338804   | 2        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-357986   | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 18331201           | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 18331206           | 1        |
| Caelo     | Doxylaminhydrogensuccinat | 21C19-F04-377749   | 1        |
| Euro OTC  | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-348869   | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat |                    | 5        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 11G20-N10          | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 11K17-N04          | 3        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12811328003        | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12811420001        | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12811625003        | 6        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12E04-N04          | 3        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12G10-N03          | 6        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 12K21-N01          | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 13/26-N14          | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 13A04-N02          | 7        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 13E29-N03          | 4        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 14F03B01293498     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 14F03-B01-296845   | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 14K27-B07          | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 14K27-B07-303356   | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15F01-B04-308354   | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15F01-B04-309189   | 3        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01          | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-317386   | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-318794   | 5        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-322165   | 7        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-327356   | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 15k04b01327357     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02          | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B-02-338804  | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-338805   | 4        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16-F06-B02-338805  | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-341879   | 7        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-348870   | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F-06-B02-348870  | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F-06-B02-3488760 | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F-06-B02-351516  | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-353930   | 3        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-353931   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                  | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-357986     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 18041818             | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01            | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01-362199     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01-362200     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01-364555     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01-364557     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 19C14-B01-364888     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20B19-F06-368886     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20B19-F06-370985     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20B19-F06-370986     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20B19-F06-370987     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 20K05-F03            | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 21C19-F04-377750     | 2        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 21C19-F04-377751     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 2oko5-F03-375372     | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 351516               | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | 483875887            | 1        |
| Fagron    | Doxylaminhydrogensuccinat | F06-B02-351516/34887 | 1        |
| L10       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06B02338805       | 1        |
| L10       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-341879     | 2        |
| L10       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-351516     | 1        |
| L12       | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-327357     | 8        |
| L12       | Doxylaminhydrogensuccinat | 15K04-B01-332765     | 3        |
| L12       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-338805     | 5        |
| L12       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-348870     | 4        |
| L12       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-353931     | 4        |
| L30       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-b02-334258     | 1        |
| L30       | Doxylaminhydrogensuccinat | 16F06-B02-343936     | 5        |

- 222 000 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 237 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxylaminhydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 310             | 0              | 148 821         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 161             | 1              | 222 000         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,3827 % (> 97,5309 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21542     | 21542              | 0,00                      | 121,37                          |
| 22601     | 22601              | 0,00                      | 108,96                          |
| 23085     | 24535              | 21,32                     | 106,28                          |
| 23086     | 24535              | 20,22                     | 106,54                          |
| 24535     | 24535              | 0,00                      | 103,49                          |
| 25518     | 22601              | 29,10                     | 106,26                          |
| 25838     | 21542              | 11,79                     | 111,98                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Eisen(II)-gluconat-Hydrat                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24166-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Eisen(II)-gluconat-Hydrat; Eisen(II)-gluconat; Ferrosi gluconas hydricus

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 4     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumgluconat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkgluconat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 108,57                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2008035 | 25378     | 40       | 20201015*  |
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2103004 | 25604     | 40       | 20210329*  |
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2201008 | 26085     | 40       | 20220425*  |
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2307024 | 26859     | 40       | 20230821*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 1805025 | 24166                | 40       |
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2201008 | 26085SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Eisen(II)-gluconat-Hydrat | 2307024 | 26859SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 25378     | 25378                  | 0,00                         | 410,30                             |
| 25604     | 25604                  | 0,00                         | 400,74                             |
| 26085     | 26085                  | 0,00                         | 402,35                             |
| 26859     | 26859                  | 0,00                         | 400,14                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Enalaprilmaleat</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003565-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Enalaprilmaleat; Enalapril maleas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Enalaprilmaleat         | 5     | 3     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 116,08                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 16K14-B02-336220 | 23716     | 40       | 1801425    |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 17J18-B03-347278 | 24096     | 40       | 20171208   |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 20F26-F02-372725 | 25444     | 40       | 20200812   |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 22F29-B02-223143 | 26377     | 40       | 20220713   |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 22F29-B02-223143 | 26377SI   | 20       | 20220713   |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 23C23-B01-227968 | 26683     | 40       | 20230427   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 19H27-F02-364744 | 24945                | 40       |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 21B19-F03-377278 | 25840                | 50       |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 21G22-B04-218923 | 26329                | 40       |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 21G22-B04-218923 | 26329SI              | 20       |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 23C23-B01-227968 | 26683SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 30 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
|           | Enalaprilmaleat | 23C23-B01-227968 | 1        |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 19H27-F02-364744 | 2        |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 1G22-B04-218923  | 1        |
| Fagron    | Enalaprilmaleat | 20F26-F02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz        | Charge            | Spektren |
|-------------|-----------------|-------------------|----------|
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 20F26-F02-372725  | 11       |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 21B19-F03-3772708 | 1        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 21B19-F03-377278  | 3        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 21G22-B04         | 2        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 21G22-B04-218923  | 2        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 22F29-B02-223143  | 1        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 20F26-F02-372725  | 1        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 3012-2004-008     | 1        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | 811-01000         | 1        |
| Fagron      | Enalaprilmaleat | F02-3272005       | 1        |
| Nachprüfung | Enalaprilmaleat | AP200615-11       | 1        |

- 222 132 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 293 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Enalaprilmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 24              | 6              | 222 132         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 80,0000 % (> 70,0000 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23716     | 23716              | 0,00                      | 222,15                          |
| 24096     | 23716              | 6,74                      | 228,40                          |
| 25444     | 23716              | 10,99                     | 222,77                          |
| 26377     | 23716              | 9,11                      | 222,93                          |
| 26683     | 23716              | 11,67                     | 221,49                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Eosin gelblich                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20571-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Eosin gelblich          | 7     | 3     | 54    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 58,75                  | —                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 58,19                          |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 62,34                          |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 91,58                          |
| Tannin                     | >50                    | 127,44                         |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 276,47                         |
| Dithranol                  | >50                    | 302,29                         |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 341,36                         |
| Benzoesäure                | >50                    | 380,65                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Eosin gelblich | 12E25-N01        | 20900     | 60       | 20120607   |
| Fagron    | Eosin gelblich | 15G01-T03-025958 | 22261     | 60       | 1604114    |
| Fagron    | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395 | 22534     | 40       | 1608469    |
| Fagron    | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395 | 22535     | 40       | 20141219   |
| Fagron    | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395 | 22660     | 40       | 1801115    |
| Fagron    | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395 | 22816     | 40       | 1705197    |
| Fagron    | Eosin gelblich | 17K21-T07-042542 | 23975     | 40       | 1805338    |
| Fagron    | Eosin gelblich | 19J25-B06-196532 | 25187     | 40       | 20191216   |
| Fagron    | Eosin gelblich | 20G07-B02-200510 | 25503     | 40       | 20200730   |
| Fagron    | Eosin gelblich | 23E10-B02-228749 | 26822     | 40       | 20230619   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Eosin gelblich | 13I11-N03        | 20932                | 40       |
| Fagron    | Eosin gelblich | 20J13-B01-201856 | 25754                | 40       |
| Fagron    | Eosin gelblich | 21L20-B06-213987 | 26063                | 40       |
| Fagron    | Eosin gelblich | 13I11-N03        | 21208                | 40       |
| Fagron    | Eosin gelblich | 21L20-B06-213987 | 26063SI              | 20       |
| Fagron    | Eosin gelblich | 23E10-B02-228749 | 26822SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 182 Spektren von 154 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz       | Charge             | Spektren |
|--------------------------|----------------|--------------------|----------|
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Eosin gelblich | 21L20-B06          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 22I27-B01-223849   | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 23E10-B02-228749   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | B06-2139807        | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 12e25n01           | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 12e25-n01          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 13I11-N03          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 14H28-M05          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01-T03-025958   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 1(20G0-B02-200510) | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 11E25-N01          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 11F21-N10          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 12A02-N09          | 2        |
|                          | Eosin gelblich | 12E25-N01          | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 12H28-N08          | 3        |
|                          | Eosin gelblich | 13/11-N03          | 3        |
|                          | Eosin gelblich | 13/11-N03          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395   | 6        |
|                          | Eosin gelblich | 13fF14-T01-017395  | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 14H28-M05          | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 14H28-M09          | 2        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01-T03          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01-T03-025958   | 5        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01T03025959     | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01-T03-027933   | 2        |
|                          | Eosin gelblich | 15G01-T03-034438   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17372-87-1         | 2        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T0-054710    | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07          | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07_062160   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-042542   | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21T07-054710    | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-054710   | 8        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-057542   | 4        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-057543   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21T07060102     | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-060102   | 7        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-060103   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 17K21-T07-062160   | 14       |
|                          | Eosin gelblich | 19J25-B06-196532   | 10       |
|                          | Eosin gelblich | 201856             | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 20g07-b02-200510   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 20G07-B02-200510   | 7        |
|                          | Eosin gelblich | 20G07-B02-200567   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 20J13-B01          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 20J13-B01-201856   | 15       |
|                          | Eosin gelblich | 20J13-B01          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 20J13-B01-201856   | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 21L20-B06          | 1        |
|                          | Eosin gelblich | 21L20-B06-213987   | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz       | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------------|------------------|----------|
| Fagron             | Eosin gelblich | 2200510          | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | 54710            | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | 701074-0001      | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | B01-2018506      | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | B06-1965302      | 5        |
| Fagron             | Eosin gelblich | EYWS/09/17       | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | EYWS/12/19       | 2        |
| Fagron             | Eosin gelblich | EYWS/15/13       | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | EYWS/16/11       | 2        |
| Fagron             | Eosin gelblich | EYWS/16/9        | 1        |
| Fagron             | Eosin gelblich | T07-0621600      | 1        |
| Fargon/noweda      | Eosin gelblich | 21L20-B06-213987 | 1        |
| Fargon/Sanacorp    | Eosin gelblich | 13/11-No3        | 1        |
| Fargon             | Eosin gelblich | 19J25-B06-196532 | 2        |
| Fiebig             | Eosin gelblich | 13F14-T01-017395 | 1        |
| Fiebig             | Eosin gelblich | EYWS/16/19       | 1        |
| Gehe               | Eosin gelblich | 14H28-M05        | 1        |
| Gehe               | Eosin gelblich | 19j25-b06-196532 | 1        |
| Gehe               | Eosin gelblich | 20J13-B01-201856 | 1        |
| Gilbert/Gehe       | Eosin gelblich | 1K21-T07-062160  | 1        |
| JPN Pharma Pvt Ltd | Eosin gelblich | 21L20-B06        | 1        |
| L12                | Eosin gelblich | 17K21-T07-054710 | 1        |
| Noweda             | Eosin gelblich | 20J13B01201856   | 1        |
| Sanacorp           | Eosin gelblich | 12E25-N01        | 1        |
| sanacorp           | Eosin gelblich | 14H28-M05        | 1        |
| Sanacorp           | Eosin gelblich | 22127-B01-223849 | 1        |
| Sanacorp           | Eosin gelblich | T07-0621600      | 1        |

- 221 980 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 244 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eosin gelblich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 178             | 4              | 221 980         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,8022 % (> 96,1538 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20900     | 22534              | 57,07                     | 188,79                          |
| 22261     | 22261              | 0,00                      | 162,15                          |
| 22534     | 22534              | 0,00                      | 153,53                          |
| 22535     | 22660              | 2,16                      | 217,65                          |
| 22660     | 22660              | 0,00                      | 218,44                          |
| 22816     | 22816              | 0,00                      | 215,84                          |
| 23975     | 23975              | 0,00                      | 166,50                          |
| 25187     | 22660              | 44,51                     | 194,29                          |
| 25503     | 22660              | 75,80                     | 206,97                          |
| 26822     | 22534              | 117,54                    | 188,89                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ephedrinhydrochlorid</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20993-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum; Ephedrinum hydrochloricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ephedrinhydrochlorid    | 6     | 4     | 66    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 08](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 149,02                 | –                              |
| ⋮                  | ⋮                      | ⋮                              |
| Prednison          | >50                    | 33,07                          |
| Prednisolonacetat  | >50                    | 51,44                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017217         | 20993     | 40       | 1511635    |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 13323305         | 21322     | 40       | 20131113   |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378502         | 21803     | 60       | 20150106   |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 161197           | 22436     | 60       | 20160420*  |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 21000335008      | 25729     | 40       | 20210125   |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 21000335008      | 25729SI   | 40       | 20210125   |
| Fagron    | Ephedrinhydrochlorid | 15H28-B02-316349 | 23073     | 40       | 20150924   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 171736           | 23672     | 40       |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 22001784         | 26372     | 40       |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 23001657         | 26841     | 30       |
| Fagron    | Ephedrinhydrochlorid | 20H07-B01-202226 | 25970SI   | 40       |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 22001784         | 26372SI   | 30       |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 23001657         | 26841SI   | 30       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 174033 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 131 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 70 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge             | Spektren |
|-----------|----------------------|--------------------|----------|
| Anzag     | Ephedrinhydrochlorid | 18213113           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid |                    | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 10103425           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 10119709           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 11126407           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017207           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017209           | 2        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017215           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017217           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 12017223           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 13323302           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 13323310           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 13323316           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 13323321           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378502           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378506           | 2        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378507           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378508           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 14378510           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 15179302           | 2        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 151J9304           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119702           | 3        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119703           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119704           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119709           | 2        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119710           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119715           | 5        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 16119715200218P301 | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 1619704            | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 1713601            | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 17173601           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 17173604           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 18006701           | 4        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 18006702           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 18006708           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 18006709           | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 1813113            | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 1821               | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 182131002          | 1        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 182131003          | 6        |
| Caelo     | Ephedrinhydrochlorid | 18213103           | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge       | Spektren |
|-------------------------|----------------------|--------------|----------|
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213104     | 2        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213105     | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213109     | 2        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213111     | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213112     | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213113     | 2        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 18213115     | 6        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 192679004    | 2        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335002  | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335004  | 3        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335009  | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335011  | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335012  | 2        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 21000335013  | 1        |
| Caelo                   | Ephedrinhydrochlorid | 22001784007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ephedrinhydrochlorid | 11126411     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 14378503     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 18213103     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 18213104     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 18213109     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 18213113     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 18213115     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 192679004    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 21000335002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 21000335011  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 21000335012  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ephedrinhydrochlorid | 22001784003  | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Ephedrinhydrochlorid | 18213103     | 1        |
| Cealo, GEHE             | Ephedrinhydrochlorid | 21000335001  | 1        |
| Fagron                  | Ephedrinhydrochlorid | 12017220     | 1        |
| Fagron                  | Ephedrinhydrochlorid | 13B19-N04    | 1        |
| Fagron                  | Ephedrinhydrochlorid | 13L30-B36    | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix   | Ephedrinhydrochlorid | 18502141114  | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX     | Ephedrinhydrochlorid | 915/03141314 | 2        |
| Gehe am 04.03.14        | Ephedrinhydrochlorid | 13323303     | 1        |
| LandSiegfried Pharma... | Ephedrinhydrochlorid | 17242077     | 5        |
| LandSiegfried Pharma... | Ephedrinhydrochlorid | 19212002     | 1        |
| Phoenix 04.03.14        | Ephedrinhydrochlorid | 1332303      | 1        |
| PHOENIX 10.03.2014      | Ephedrinhydrochlorid | 13323302     | 1        |
| Phönix                  | Ephedrinhydrochlorid | 13323305     | 2        |
| Phönix                  | Ephedrinhydrochlorid | 13323315     | 1        |

- 222 031 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 239 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ephedrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| Typ B | 0              | 210             | 0              | 174 033         |
| Typ C | 0              | 131             | 0              | 222 031         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 95,4198 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20993     | 20993              | 0,00                      | 218,81                          |
| 21322     | 22436              | 7,46                      | 216,59                          |
| 21803     | 22436              | 4,80                      | 217,53                          |
| 22436     | 22436              | 0,00                      | 220,08                          |
| 23073     | 20993              | 5,35                      | 218,26                          |
| 25729     | 22436              | 5,92                      | 216,50                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Epinephrinhydrogentartrat</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20689-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalinhydrogentartrat; Adrenalin tartras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Epinephrinhydrogentartrat | 7     | 4     | 34    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 99,89                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 12120202         | 20689     | 40       | 1405614    |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 12337804         | 21058     | 40       | 20121128   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21489     | 60       | 1603180    |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21489SI   | 60       | 1603180    |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21490     | 60       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21491     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21492     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21493     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21494     | 60       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21495     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21496     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21497     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21498     | 20       | 20140130   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 20004277006      | 25728     | 40       | 20201214   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 20004277006      | 25728SI   | 40       | 20201214   |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 21004241         | 26299     | 40       | 20220622*  |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 21004241         | 26299SI   | 40       | 20220622*  |
| Fagron    | Epinephrinhydrogentartrat | 12L22-N04        | 20749     | 40       | 20120106   |
| Fagron    | Epinephrinhydrogentartrat | 18K30-B03-358514 | 24706     | 40       | 20190320   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 700 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 431 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 640 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 162764           | 22777                | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 171115           | 23323                | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 181795           | 24260                | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 22002542002      | 26553                | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21490SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21491SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21492SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21493SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21495SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21496SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21497SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 14007802         | 21498SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 162764           | 22777SI              | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 171115           | 23323SI              | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 171115           | 23326                | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 171115           | 23326SI              | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 181795           | 24260SI              | 40       |
| Caelo     | Epinephrinhydrogentartrat | 22002542002      | 26553SI              | 40       |
| Fagron    | Epinephrinhydrogentartrat | 18K30-B03-358514 | 24706SI <sup>†</sup> | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 603 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 67 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz                  | Charge            | Spektren |
|--------------------------|---------------------------|-------------------|----------|
| AHD 17.11.14 EK 7,60     | Epinephrinhydrogentartrat |                   | 1        |
| Alliance Health 12.03.14 | Epinephrinhydrogentartrat | 12337805          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 10237109          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 12120202          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 123337805         | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 12337801          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 12337805          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 14007808          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 14301002          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 15194102          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 15194104          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 15239701          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 15239703          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 162746402         | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 16276402          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 16276406          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 17111503          | 3        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 181795003         | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 18179503          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 18179504          | 5        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 18179505          | 2        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 20004277006       | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 210316-1          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 210316-3          | 1        |
| Caelo                    | Epinephrinhydrogentartrat | 22002542002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Epinephrinhydrogentartrat | 20004277006       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Epinephrinhydrogentartrat | 18179505          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Epinephrinhydrogentartrat | 20004277006       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Epinephrinhydrogentartrat | 22002542002       | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 12/02-N03         | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 12011902          | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 12G11-N07         | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 12G11-No70076/130 | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 13I04-N03         | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 13I04-N03         | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 14E12-B02         | 1        |
| Fagron                   | Epinephrinhydrogentartrat | 15A13-B02-305559  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                  | Charge           | Spektren |
|-----------------|---------------------------|------------------|----------|
| Fagron          | Epinephrinhydrogentartrat | 16e09-b11-319882 | 1        |
| Fagron          | Epinephrinhydrogentartrat | 16E09-B11-319882 | 4        |
| Fagron          | Epinephrinhydrogentartrat | E80-18002        | 4        |
| Fagron          | Epinephrinhydrogentartrat | E80-18002        | 1        |
| Gehe            | Epinephrinhydrogentartrat | 17111503         | 1        |
| GEHE            | Epinephrinhydrogentartrat | 18179504         | 1        |
| Phoenix 22.5.14 | Epinephrinhydrogentartrat | 12337804         | 1        |
| Wuhan/Noweda    | Epinephrinhydrogentartrat | C38-190902       | 1        |

- 222 095 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 270 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Epinephrinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 700             | 0              | 148 431         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 640             | 0              | 173 603         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 67              | 0              | 222 095         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1429 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0625 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,0448 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20689     | 20689                  | 0,00                         | 233,67                             |
| 20749     | 21489                  | 18,58                        | 227,85                             |
| 21058     | 20689                  | 5,18                         | 233,64                             |
| 21489     | 21489                  | 0,00                         | 247,16                             |
| 21490     | 21489                  | 4,97                         | 260,78                             |
| 21491     | 21489                  | 2,89                         | 246,56                             |
| 21492     | 21489                  | 6,36                         | 229,75                             |
| 21493     | 21489                  | 2,25                         | 241,87                             |
| 21494     | 21489                  | 9,49                         | 239,20                             |
| 21495     | 21489                  | 3,85                         | 247,18                             |
| 21496     | 21489                  | 6,57                         | 232,87                             |
| 21497     | 20689                  | 8,75                         | 229,61                             |
| 21498     | 21489                  | 3,01                         | 244,88                             |
| 24706     | 20689                  | 6,49                         | 236,58                             |
| 25728     | 21489                  | 9,01                         | 242,08                             |
| 26299     | 26299                  | 0,00                         | 234,87                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Erythromycin</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20011-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Erythromycin            | 9     | 16    | 873   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                     | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Azithromycin        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Erythromycinestolat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Erythromycinstearat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Tyrothricin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 07](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 81,67                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Budesonid                  | >50                    | 16,44                          |
| Betamethasonvalerat        | >50                    | 19,99                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Erythromycin | 13175601         | 21323     | 40       | 20130620   |
| Caelo     | Erythromycin | 160792           | 22438     | 60       | 20160408*  |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1308016-02       | 21651     | 60       | 1412542    |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1508034          | 21890     | 60       | 20150925*  |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038          | 22832     | 40       | 20160831*  |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038          | 23438     | 40       | 20170705*  |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1811019          | 24420     | 40       | 20190114*  |
| Fagron    | Erythromycin | 12E24-N04        | 21056     | 60       | 20120607   |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290872 | 21669     | 60       | 20140225   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 780 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Erythromycin | 160795   | 22439     | 60       |
| Caelo     | Erythromycin | 160797   | 22440     | 60       |
| Caelo     | Erythromycin | 160796   | 22442     | 60       |
| Caelo     | Erythromycin | 21002046 | 25858     | 50       |
| Caelo     | Erythromycin | 21002044 | 25859     | 50       |
| Caelo     | Erythromycin | 22001550 | 26629     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Erythromycin | 1906032          | 24781     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2002018          | 25121     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2002038          | 25123     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2007017          | 25432     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010015          | 25574     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010014          | 25575     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2206001          | 26206     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2301053          | 26602     | 40       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2308010          | 26940     | 40       |
| Fagron    | Erythromycin | 23D27-B01-227928 | 26824     | 40       |
| Caelo     | Erythromycin | 22001550         | 26629SI   | 20       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2206001          | 26206SI   | 20       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2301053          | 26602SI   | 20       |

- 173 463 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5883 Spektren von 1214 *Apo-Ident*-Kunden aus 919 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 870 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
|           | Erythromycin |                  | 1        |
|           | Erythromycin | 1308016-02       | 1        |
|           | Erythromycin | 2007017-01       | 1        |
|           | Erythromycin | 21/13-B02-213864 | 1        |
|           | Erythromycin | 21002041006      | 1        |
|           | Erythromycin | 21002041010      | 1        |
|           | Erythromycin | 21002041011      | 1        |
|           | Erythromycin | 21A26-F01-376732 | 2        |
|           | Erythromycin | 21I13-B02-213865 | 1        |
|           | Erythromycin | 21I13-B02-213865 | 1        |
|           | Erythromycin | 22001550001      | 1        |
|           | Erythromycin | 22001550002      | 4        |
|           | Erythromycin | 22001550003      | 2        |
|           | Erythromycin | 22001550005      | 2        |
|           | Erythromycin | 22002199001      | 2        |
|           | Erythromycin | 22002200001      | 2        |
|           | Erythromycin | 22002200002      | 1        |
|           | Erythromycin | 22002200003      | 1        |
|           | Erythromycin | 2206001-01       | 8        |
|           | Erythromycin | 2208001-01       | 1        |
|           | Erythromycin | 2-21386004       | 1        |
|           | Erythromycin | 22C2200P         | 1        |
|           | Erythromycin | 22C2300P         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-------------------------|--------------|-------------------|----------|
|                         | Erythromycin | 22C230P           | 1        |
|                         | Erythromycin | 2301053-01        | 17       |
|                         | Erythromycin | 23D27-B01-227929  | 2        |
|                         | Erythromycin | 324464            | 1        |
|                         | Erythromycin | 4H21P             | 2        |
|                         | Erythromycin | A000586 (Campus)  | 1        |
| ,0+                     | Erythromycin | 180964001         | 1        |
| AbZ                     | Erythromycin | 18F05-B01-350908  | 1        |
| AHC 04.07.13 EK38,50    | Erythromycin | 12156207          | 1        |
| AHD 26.02.16 13,15EUR   | Erythromycin | 14I30-B01-308789  | 1        |
| AHD/EuRho               | Erythromycin | 1906032-01        | 1        |
| AHD                     | Erythromycin | 180964005         | 1        |
| AHD                     | Erythromycin | 18110119-01       | 1        |
| AIH                     | Erythromycin | 15042902          | 1        |
| Alliance Health         | Erythromycin | 120503502         | 1        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | 12E24-N04         | 1        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | 13F12-N21         | 1        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | 1607038-02        | 1        |
| Alliance healthcare     | Erythromycin | 20003732007       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | 20E18-F06-371571  | 1        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | 21A26-F01-376731  | 5        |
| Alliance Healthcare     | Erythromycin | CEPEB003D20P      | 1        |
| Alliance                | Erythromycin | 22001550002       | 1        |
| Alliance                | Erythromycin | 2206001-01        | 1        |
| alliance                | Erythromycin | 2301053-01        | 1        |
| Allianz Healthcare      | Erythromycin | 16079602          | 1        |
| Allianz Healthcare      | Erythromycin | 1811019-02        | 1        |
| Alte Apotheke           | Erythromycin | 16079206          | 1        |
| Anuh Pharma Ltd (site)  | Erythromycin | 20I07-F06-375516  | 1        |
| Anuh Pharma Ltd/ AHD    | Erythromycin | 19C21-B03-361400  | 1        |
| Anuh Pharma Ltd/ AHD    | Erythromycin | 19C21-B03-361725  | 1        |
| Anuh Pharma Ltd/ AHD    | Erythromycin | 19C-B03-361400    | 1        |
| Anuh Pharma/Sanacorp    | Erythromycin | 19L18-F02-3677709 | 1        |
| Anzag 23.11.12 ek:26,49 | Erythromycin | 1205035-01        | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 12152206          | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 13175506          | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 14044001          | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 16079501          | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 2010014-01        | 1        |
| Anzag                   | Erythromycin | 22002199001       | 1        |
| Apo-Ident / Phoenix     | Erythromycin | EBS/1701-BM-001   | 1        |
| Apoident/ Phoenix       | Erythromycin | 1906032-01        | 1        |
| apo-ident/Alliance      | Erythromycin | 2007017-01        | 1        |
| apo-ident/GEHE          | Erythromycin | 1607038-01        | 4        |
| apo-ident/Phoenix       | Erythromycin | 190292002         | 1        |
| apo-ident/Phönix        | Erythromycin | 2010014-01        | 1        |
| apo-ident/Phönix        | Erythromycin | 2010015-01        | 1        |
| apo-ident               | Erythromycin | 1607038-01        | 1        |
| apo-ident               | Erythromycin | 1607038-02        | 1        |
| apo-ident               | Erythromycin | 1705038-01        | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | 13175602          | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | 2002018-01        | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | 2010015-01        | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | APEB022/17E       | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | APEB022I17E       | 1        |
| Audor Pharma            | Erythromycin | EB022I17E         | 1        |
| Biomed / Gehe           | Erythromycin | 1508034-01        | 1        |
| Biomed / Gehe           | Erythromycin | 1508034-02        | 1        |
| Biomed / Gehe           | Erythromycin | 1705038-03        | 1        |
| Biomed/Phönix           | Erythromycin | 1607038-01        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz     | Charge               | Spektren |
|------------------|--------------|----------------------|----------|
| Biomed           | Erythromycin | 1508035-01           | 1        |
| Bionorica Ethics | Erythromycin | 1906032-01EBS/19-022 | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 14B06-B35-290873     | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 14F13-B02            | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 15042603             | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 16079606             | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 1705038-03           | 1        |
| Bombastus        | Erythromycin | 17088402             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin |                      | 4        |
| Caelo            | Erythromycin | 10079203             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1008018-02           | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 10091502             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 10788402             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 10896403             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1091801              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1102024-01           | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 11092001             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1114Q-01362          | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 11195306             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 11195402             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 11195405             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 11195407             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 11195408             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1171116              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1181116              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1195407              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 11j06-n05            | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1205036-01           | 2        |
| Caelo            | Erythromycin | 12051801             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152101             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152102             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152104             | 2        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152105             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152107             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152108             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152109             | 10       |
| Caelo            | Erythromycin | 1215219              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152201             | 8        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152202             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152203             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152205             | 10       |
| Caelo            | Erythromycin | 12152206             | 9        |
| Caelo            | Erythromycin | 12152208             | 4        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156201             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156202             | 7        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156203             | 2        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156204             | 4        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156206             | 2        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156207             | 3        |
| Caelo            | Erythromycin | 12156208             | 6        |
| Caelo            | Erythromycin | 12E24-N04            | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 13011810             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1308016-01           | 2        |
| Caelo            | Erythromycin | 1308016-02           | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 13145504             | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 1315501              | 1        |
| Caelo            | Erythromycin | 13175501             | 6        |
| Caelo            | Erythromycin | 13175502             | 4        |
| Caelo            | Erythromycin | 13175503             | 8        |
| Caelo            | Erythromycin | 13175504             | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Erythromycin | 13175504-3413310132 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175505            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175506            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175506-3559412014 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175601            | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 131756017           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175603            | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 13175604            | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175607            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175608            | 6        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175610            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175611            | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175612            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175801            | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 13175802            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175803            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175804            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175808            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175809            | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175810            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 13175811            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 13178756tzgklhj     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13189001            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 13189002            | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 13189004            | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 13189006            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 13189007            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 132152108           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13A02-N06           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 13D30-N01           | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 13H22-N07           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14/30-B01-300059    | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14/30-B01-308189    | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 140044203           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 140440006           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044001            | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 14044002            | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 14044004            | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 140440044           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044005            | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 14044006            | 6        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044007            | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044008            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044009            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044010            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044011            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044012            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044014            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 1404409             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044101            | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044105            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044106            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044107            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044109            | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044110            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044114            | 6        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044115            | 6        |
| Caelo     | Erythromycin | 14044118            | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 1404414             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1404418             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Erythromycin    | 14044201             | 5               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14044202             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14044205             | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14044206             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14044207             | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1409019              | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1409019-01           | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 140901902            | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1409019-02           | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 140930E              | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1414M-01362          | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1430b01300059        | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14B06-B35-290872     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14B06-B35-290873     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14b06-b35-293508     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14F13-B02-296464     | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14F13-B02-300061     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14I30-B01            | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 14I30-B01-308789     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 150242813            | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042601             | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042602             | 8               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042603             | 6               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042604             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042605             | 9               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042606             | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042608             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042609             | 8               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042610             | 10              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042611             | 5               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042611-20160504Ma1 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042612             | 7               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042613             | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042701             | 12              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042702             | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042703             | 9               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042704             | 9               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042705             | 12              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042706             | 10              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042707             | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042711             | 14              |
| Caelo            | Erythromycin    | 150427704            | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 150428               | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042802             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042803             | 14              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042804             | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042806             | 12              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042808             | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042809             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042810             | 6               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042811             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042812             | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042813             | 14              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042814             | 11              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042815             | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042816             | 7               |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042901             | 10              |
| Caelo            | Erythromycin    | 15042902             | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1504812              | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1504813              | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Erythromycin | 150803401            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1508034-01           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1508034-02           | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 1524002              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1524004              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245002             | 20       |
| Caelo     | Erythromycin | 15245003             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245004             | 13       |
| Caelo     | Erythromycin | 15245005             | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245007             | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245008             | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245008I-041016-3   | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 15245101             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 154042602            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16/24-B10-341876     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16017088303          | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1607038              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 160703801            | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 1607038-01           | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 1607038-02           | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 16073038-02          | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 160738-01            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16076903             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079201             | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079202             | 12       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079203             | 21       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079204             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079205             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079206             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079207             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079208             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079209             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079210             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079213             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079214             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079214-20170704Ma1 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079214-20171127Ma6 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079214-24417/1     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079216             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079501             | 20       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079502             | 15       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079503             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079505             | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079506             | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079507             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079509             | 29       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079510             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079511             | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079512             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079513             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079514             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079515             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 160796               | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079602             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079603             | 15       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079604             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079605             | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079606             | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079607             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079608             | 21       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Erythromycin | 16079609             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079610             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079612             | 16       |
| Caelo     | Erythromycin | 16079613             | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079614             | 6        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079701             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079702             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 16079704             | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 16091712             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16979201             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-803            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-B03-324463     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-B03-324464     | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-B03-324465     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-B03-324466     | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06B03329150       | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16G06-B03-329150     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16i24-B10            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16j24b1033673        | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16J24-B10-339487     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16J24-B10-341875     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16J24-B10-341876     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 16J24-B-341876       | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705037-01           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705038              | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705038_02           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 170503801            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705038-01           | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 170503802            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705038-02           | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 1705038-03           | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 17068309             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 170718A              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1708/8308            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17086301             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088001             | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088002             | 19       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088003             | 12       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088004             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088005             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088007             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088008             | 15       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088008-20180206Ma2 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088008-E20180112Ma | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088009             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088010             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088010-20180404Ma2 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 170880103            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088011             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088013             | 35       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088013/1250418     | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1708807              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1708808              | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088203             | 19       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088204             | 48       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088206             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088207             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088208             | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088210             | 34       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088210-E20181115Ma | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Erythromycin | 17088212             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088301             | 70       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088302             | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088303             | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088304             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088305             | 27       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088305031110172    | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088306             | 38       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088308             | 12       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088309             | 22       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088401             | 8        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088402             | 17       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088403             | 25       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088403-20180619Ma1 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088403-E2081115Ma1 | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17088404             | 25       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088405             | 19       |
| Caelo     | Erythromycin | 17088406             | 11       |
| Caelo     | Erythromycin | 1709038-01           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 17219705             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1780210              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 178824               | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1788402              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 180096302            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18094606             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18095303             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1809604              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 180960405            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096201             | 25       |
| Caelo     | Erythromycin | 180962011905013-04   | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096202             | 14       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096203             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096204             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096205             | 24       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096206             | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096207             | 2        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096208             | 17       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096209             | 29       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096210             | 12       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096211             | 10       |
| Caelo     | Erythromycin | 1809630              | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096302             | 19       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096303             | 15       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096304             | 5        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096305             | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 180964001            | 26       |
| Caelo     | Erythromycin | 180964002            | 7        |
| Caelo     | Erythromycin | 180964003            | 15       |
| Caelo     | Erythromycin | 180964004            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 180964005            | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096401             | 33       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096403             | 13       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096404             | 9        |
| Caelo     | Erythromycin | 18096405             | 24       |
| Caelo     | Erythromycin | 18096406             | 30       |
| Caelo     | Erythromycin | 180964403            | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 1811019-01           | 4        |
| Caelo     | Erythromycin | 1811019-02           | 1        |
| Caelo     | Erythromycin | 18215001             | 3        |
| Caelo     | Erythromycin | 18F05-B01-350907     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Erythromycin    | 18F05-B01-350908 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 18F05-B01-35096  | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 18F05-B01-356705 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 18F05-B01-356706 | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 18F05-B01-358087 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19011908         | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1903060E         | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 1906032-01       | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19071306         | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19096406         | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19C21B03361400   | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19L18-F02-367776 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 19L18-F02367779  | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 200002258002     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 200002259007     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 200003731001     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 200003731004     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 200022259008     | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002250002      | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002258001      | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002258002      | 20              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002258003      | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259002      | 24              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259003      | 23              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259003/4620 | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259004      | 4               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259005      | 11              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259006      | 25              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259007      | 15              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20002259008      | 2               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003431004      | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2000373007       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2000373009       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003731001      | 23              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003731002      | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003731003      | 22              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003731004      | 24              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003731005      | 23              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732001      | 14              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732002      | 6               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732004      | 11              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732005      | 6               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732007      | 8               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732008      | 15              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732009      | 27              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732010      | 18              |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003732011      | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003733001      | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2000373731004    | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2000373732010    | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20003762010      | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20004278008      | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2002258002       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2003731005       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2003732011       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2003733001       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2007017-01       | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2010015-01       | 3               |
| Caelo            | Erythromycin    | 2010015-03       | 1               |
| Caelo            | Erythromycin    | 20122013D        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Erythromycin | 20270912-3       | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 20E18-F05-371567 | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 20E18-F06        | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 20E18-F06-372104 | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 20I07-F06        | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 2100100204       | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041001      | 6        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041002      | 10       |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041003      | 3        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041006      | 3        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041007      | 5        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041008      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041009      | 2        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041010      | 5        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041012      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002041014      | 2        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002042001      | 11       |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002044002      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 210020441004     | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002046001      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21002053002      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21A26-F01        | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 21A26-F01-376731 | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22001550001      | 3        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22001550002      | 2        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22002199001      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22002200001      | 5        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22002200002      | 4        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22002200003      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22002202001      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 22041302         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 23021710         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 24071402         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 24101312         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 26011402         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 27071202         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 2761             | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 28041505         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 28101405         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 30011505         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 3081601          | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 3092014B         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 3110195          | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 3317             | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 4316E-01362      | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 5042604          | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 5052015D         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 511111           | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 59/AKD59         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 60/AKD4          | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 618E-01362       | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | 80963021         | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | Caelo            | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | EB06/14          | 1        |
| Caelo                   | Erythromycin | I31032016/1      | 1        |
| Caeolo/Krieger          | Erythromycin | 17088004         | 1        |
| Caeolo/Noweda           | Erythromycin | 13189007         | 1        |
| Caeolo/Noweda           | Erythromycin | 16079603         | 1        |
| Caesa / Alliance Hea... | Erythromycin | 17088309         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Erythromycin | 15042611         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20002259003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096211      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096401      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096405      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096406      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 17088404      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096201      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096208      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096406      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 22001550002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 180964005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096401      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 10217208      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 13189002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 17088003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 16079207      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002041002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ G   | Erythromycin    | 18096201      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ GTH | Erythromycin    | 18096209      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002041010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731004   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 180964001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Erythromycin    | 18096302      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Erythromycin    | 22002200002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Erythromycin    | 20002259005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Erythromycin    | 20003733001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 17088303      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20002259006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Erythromycin    | 21002041001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096404      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Erythromycin    | 20002258002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 18096208      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 18096209      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 180964002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 18096401      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 18096405      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Erythromycin    | 18096406      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20002258003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002041008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20002259002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003732010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002041009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 18096302      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20002259002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002041001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 21002042001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Erythromycin    | F05-3715605   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin    | 20003731003   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 200201801   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 18096405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002259007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003731001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 21002041002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Erythromycin | 1906032-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Erythromycin | 20002258003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 22002199001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 180964003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002259003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002259005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002259007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003731005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 18096209    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 180964001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 18096403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002258002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20002259003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 20003732009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 21002041002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 21002041006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 21002042001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | AP220827-07 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Erythromycin | 21002044001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Wepa | Erythromycin | 180964003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 15042814    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 16079509    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088305    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088306    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088308    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088309    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 17088404    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096201    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096203    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096204    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096205    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096207    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096208    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096209    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096210    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096211    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096302    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096303    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096304    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096305    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 180964001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 180964002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 180964003   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 180964005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096401    | 18       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096403    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096405    | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 18096406    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259003 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259005 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259006 | 8        |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Erythromycin | 20002259006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259007 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20002259008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003731001 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003731002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003731003 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003731004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003731005 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732007 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732008 | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732009 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732010 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003732011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 20003733001 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 2002259005  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041002 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002041012 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002042001 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002044001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 21002046001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | 2206001-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Erythromycin | F02-3677709 | 3        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Erythromycin | 180964001   | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Erythromycin | 17088305    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Erythromycin | 18096208    | 1        |
| Caesar & Loretz/AHC       | Erythromycin | 15042813    | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Erythromycin | 20002258002 | 1        |
| Caesar & Loretz/Phönix    | Erythromycin | 20003732004 | 1        |
| Caesar & Loretz/Sanacorp  | Erythromycin | 18096201    | 2        |
| Caesar / Gehe             | Erythromycin | 15042705    | 1        |
| Caesar / Gehe             | Erythromycin | 17088402    | 1        |
| Caesar u. Loretz/Noweda   | Erythromycin | 16079209    | 1        |
| Caesar und Loretz         | Erythromycin | 17088210    | 1        |
| Caesar& Loretz GmbH       | Erythromycin | 17088305    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Erythromycin | 15042610    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Erythromycin | 15042807    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Erythromycin | 20002259001 | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Erythromycin | 21002044002 | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Erythromycin | 13175602    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Erythromycin | 14044004    | 1        |
| caesar&loretz,phönix      | Erythromycin | 15042603    | 1        |
| Caesar /Loretz/Noweda     | Erythromycin | 15042610    | 1        |
| Calo/AHD                  | Erythromycin | 15042605    | 1        |
| Cealo / Noweda            | Erythromycin | 1205036-02  | 1        |
| Cealo/ Anzag              | Erythromycin | 16079603    | 2        |
| Cealo/ Phoenix            | Erythromycin | 17088210    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge             | Spektren |
|---------------------------|--------------|--------------------|----------|
| Cealo/Alliance Healthcare | Erythromycin | 17088309           | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Erythromycin | 180964003          | 1        |
| Cealo                     | Erythromycin | 16079513           | 1        |
| Celo/Kehr                 | Erythromycin | 16079608           | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Erythromycin | 15042611           | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Erythromycin | 15245007           | 1        |
| Eigenherstellung          | Erythromycin | 14044006           | 1        |
| EuRho / 2                 | Erythromycin | 1811019-01         | 2        |
| EuRho / Alliance          | Erythromycin | 2007017-01         | 1        |
| EuRho / Noweda            | Erythromycin | 700770             | 1        |
| EuRho 08.08.2013Alli...   | Erythromycin | 1205036-01         | 1        |
| EuRho/ AHD                | Erythromycin | 1705038-01         | 1        |
| EuRho/ Anzag              | Erythromycin | 211124(2010014-01) | 1        |
| EuRho/ NOWEDA             | Erythromycin | 1906032-01         | 1        |
| EuRho/ Noweda             | Erythromycin | 2010015-02         | 1        |
| EuRho/Gehe                | Erythromycin | 1409019-01         | 1        |
| EuRho/Gehe                | Erythromycin | 1811019-01         | 1        |
| EuRho/Gehe                | Erythromycin | 1906032-01         | 1        |
| EuRho/Gehe                | Erythromycin | 2010014-01         | 1        |
| EuRho/Noweda              | Erythromycin | 1508034-02         | 1        |
| EuRho/Noweda              | Erythromycin | 1705038-01         | 1        |
| EuRho/Noweda              | Erythromycin | 2002018-01         | 1        |
| EuRho/Noweda              | Erythromycin | 2206001-01         | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Erythromycin | 2206001-01         | 2        |
| EuRho/Phönix              | Erythromycin | 1106036-05         | 1        |
| EuRho/Phönix              | Erythromycin | 1205035            | 1        |
| EuRho/Phönix              | Erythromycin | 1308016-02         | 1        |
| EuRho/Phönix              | Erythromycin | 1811019-01         | 1        |
| EuRho/Phönix              | Erythromycin | 2002018-01         | 1        |
| Eurho/Phönix              | Erythromycin | 2010014-02         | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Erythromycin | 2010014-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1205035-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1205035-02         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1205036-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1308016-02         | 3        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1705038-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1705038-02         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1705038-03         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1811019-01         | 2        |
| EuRho                     | Erythromycin | 1906032-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 2002018-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 2007017-01         | 2        |
| EuRho                     | Erythromycin | 2010014-02         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 2010015-01         | 1        |
| EuRho                     | Erythromycin | 2010015-03         | 2        |
| Euro CT Phönix            | Erythromycin | 13175604           | 1        |
| Euro OCT / Krieger        | Erythromycin | 2007017-01         | 1        |
| Euro OCT / Krieger        | Erythromycin | 2010014-01         | 1        |
| Euro Oct/Phoenix          | Erythromycin | 1705038-03         | 1        |
| EURO OGT / Anzag          | Erythromycin | 1409019-01         | 1        |
| Euro OT                   | Erythromycin | 1409019-02         | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 100(2002018-01)    | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 101(2007017-01)    | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 1013u-01362        | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 1106036-04         | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 1106036-05         | 6        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 111811019-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 1205035-01         | 13       |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 120503502          | 1        |
| Euro OTC                  | Erythromycin | 1205035-02         | 17       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Erythromycin | 1205036/02         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 120503601          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1205036-01         | 7        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 120503602          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1205036-02         | 9        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 12A02-N06          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 130801601          | 6        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1308016-01         | 28       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 130801602          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1308016-02         | 26       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 13175505           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 14044205           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 140901901          | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1409019-01         | 30       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1409019-01Mg100g   | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 140901902          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1409019-02         | 53       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1409019-02Gehe     | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 14090-9-01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 140919-02          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 15042810           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 15080-01           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1508034            | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 150803401          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1508034-01         | 37       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1508034-02         | 18       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1508034-02Mg100g   | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 150834-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 15245002           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 15245008           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 15245101           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038            | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038/01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 160703801          | 5        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038-01         | 81       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 160703802          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038-02         | 89       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1607038-2          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 16079206           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 167038-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 167038-02          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 16G06-B03-329150   | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 170503038-03       | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705037-01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038            | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038_01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 170503801          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038-01         | 139      |
| Euro OTC  | Erythromycin | 170503802          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038-02         | 36       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 170503803          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038-03         | 49       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705038-04         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1705039-01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 170538-03          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 17088005           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 17088203           | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 17088204           | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 17088210           | 4        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 180201E/1705038-01 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Erythromycin | 181019-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 18110019-01        | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1811019_02         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1811019-01         | 90       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 181101902          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1811019-02         | 13       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1811019-2          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 18111019           | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 181119-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 19006032-01        | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1906032            | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 190603201          | 7        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1906032-01         | 105      |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1906032-02         | 19       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 1906032-03         | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 190603301          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 190632-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 200201801          | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2002018-01         | 101      |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2002018-1          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2002038-01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 20022018-01        | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2007017            | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 20070170-01        | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 200701701          | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2007017-01         | 90       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2007017-04         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 20100014-01        | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010012-01         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 201001401          | 3        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010014-01         | 70       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010014-02         | 21       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 201001501          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010015-01         | 42       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010015-02         | 9        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 201001503          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2010015-03         | 12       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 201004-01          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 21A26-F01-376732   | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2206001-01         | 14       |
| Euro OTC  | Erythromycin | 220712(2010014-02) | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 2301053-01         | 2        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 31K190P            | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 3613A1362          | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 4112Q-01362        | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 4914659            | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 700770             | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 80616-4            | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 95(1705038-02      | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 96(1811019-01)     | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | 97(1811019-02)     | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | CEPEB022C22P       | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBC/20-016         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/1205-M-040     | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/1307-BM-001    | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/1701-BM-001    | 4        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/18-M-003       | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/19-022         | 5        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/20-016         | 1        |
| Euro OTC  | Erythromycin | EBS/20-040         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Erythromycin    | EBS/20-041        | 1               |
| Euro OTC         | Erythromycin    | EBS18M003         | 1               |
| Euro OTC         | Erythromycin    | EM04022021        | 1               |
| Euro OTC         | Erythromycin    | F02-3687508       | 1               |
| Euro/ANZAG       | Erythromycin    | 1705038-03        | 1               |
| Euro/Gehe        | Erythromycin    | 1508034-01        | 1               |
| Euro/Gehe        | Erythromycin    | 1607038-02        | 1               |
| Euro/Gehe        | Erythromycin    | 1705038-01        | 2               |
| Euro/Krieger     | Erythromycin    | 1607038-01        | 1               |
| Euro/Krieger     | Erythromycin    | 1906032-01        | 2               |
| Euro/Noweda      | Erythromycin    | 1811019-01        | 2               |
| Euro/Phönix      | Erythromycin    | 1705038-02        | 1               |
| Euro/Phönix      | Erythromycin    | 1811019-01        | 1               |
| Euro/Phönix      | Erythromycin    | 2007017-01        | 1               |
| Euro/Sanacorp    | Erythromycin    | 1607038-02        | 1               |
| Euro/Sanacorp    | Erythromycin    | 1705038-01        | 1               |
| Euro             | Erythromycin    | 1308016-02        | 1               |
| euroct/gehe      | Erythromycin    | 1308016-01        | 1               |
| euroct/gehe      | Erythromycin    | 1308016-02        | 2               |
| Euroct/Gehe      | Erythromycin    | 1409019-01        | 2               |
| Europharm/Otto   | Erythromycin    | 1106036-05        | 2               |
| EuroTOC / Noweda | Erythromycin    | 1409019-02        | 1               |
| EurPS            | Erythromycin    | 1409019-02        | 3               |
| fagr             | Erythromycin    | 13A02-N06         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    |                   | 6               |
| Fagron           | Erythromycin    | 114-07-8          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 11D13-N09         | 2               |
| Fagron           | Erythromycin    | 11J06-N05         | 2               |
| Fagron           | Erythromycin    | 11J06-No5         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 1205036-01        | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 12E24-N04         | 14              |
| Fagron           | Erythromycin    | 12E24-No4         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 12J30-N01         | 13              |
| Fagron           | Erythromycin    | 13175503          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13175602          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13175608          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13175803          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13175810          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13A02N06          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13A02-N06         | 9               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13A02-N-06        | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13A02-N060571/680 | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13A02-No6         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13d30-n01         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13D30N01          | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13D30-N01         | 23              |
| Fagron           | Erythromycin    | 13D30-N01003/456  | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13D30-N010278/730 | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13D30-N010336/730 | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13f12-n21         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13F12-N21         | 24              |
| Fagron           | Erythromycin    | 13H22-N07         | 7               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13H22-N070126/246 | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 13H22-N070228/246 | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30-B01         | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30-B01_308790  | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30B01300060    | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30-B01-300060  | 3               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30B0130050     | 1               |
| Fagron           | Erythromycin    | 14/30-B01-303884  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Erythromycin | 14/30-B01-308189  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14/30-B01-308789  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 1409019-02        | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 1430B01300059     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 1430-b01-300060   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 1430B01303884     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 1430-B01-303884   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 1430-B01-308789   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14806-B35-290874  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-35-290873   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35         | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290866  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 14b06-b35-290872  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290872  | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35290873   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290873  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290874  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-290875  | 8        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-293508  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14b06-b35-293509  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14B06-B35-293509  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 14b06b5293508     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02         | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-293487  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-293488  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-293490  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-293511  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-296464  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B02-300061  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14F13-B12-300061  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30B01          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01         | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-3000060 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-300050  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14i30b01-300059   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-300060  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-300062  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-300063  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14i30-b01-303884  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-303884  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-306927  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-308188  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30B01308189    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-308189  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-308789  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14i30-b01-311166  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 14I30-B01-311166  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 1508034-01        | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 16/24-B10-329158  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16/24-B10-339487  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 16/24-B10-341875  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16/24-B10-341876  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16079208          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16079608          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06_B03_324466  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03         | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03_0003    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324462  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 16g06-b03-324463  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324463  | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03324464   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324464  | 13       |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324465  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324466  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06B03-329149   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-329149  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 16g06-b03-329150  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-329150  | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-329152  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-329157  | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G06-B03-324463  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16G08-B03         | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24_B10_339487  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16j24-b10         | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10         | 8        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-329154  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 16j24-b10-329155  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-b10-329155  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-329155  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-329156  | 10       |
| Fagron    | Erythromycin | 16j24-b10-329158  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-329158  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-336735  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 16j24-b10-336736  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-336736  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-3367363 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10338558   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-338558  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-338559  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16j24-b10-339487  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-339487  | 9        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-339488  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-341875  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-341876  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-341877  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16-j24-B10-346206 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J24-B10-346206  | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 16J25-B10-329155  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 1705038-01        | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 17088005          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 17088211          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 17088402          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18096205          | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18096208          | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 1811019-01        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f01-b0a-353587  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05             | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F058-B01-352501 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01         | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01         | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F-05-B01        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-350897  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-350906  | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-350907  | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01-350908  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-350908  | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-350909  | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-352500  | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01-352501  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-352501  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------|---------------------|----------|
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-35358     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01-353586    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-353586    | 8        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-353587    | 8        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-353588    | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-35387     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-354817    | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-354818    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-355773    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-356076    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01-356705    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-356705    | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-356706    | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-356707    | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 18f05-b01-358087    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-358087    | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-358088    | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-358362    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-3586707   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-b01-359011    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 18F05-B01-359011    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21               | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21_B03_361400    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21_B03_361402    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21_B03B19        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19c21b03            | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03           | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-0003      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19c21b03361400      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361400    | 13       |
| Fagron    | Erythromycin | 19c21b03361401      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361401    | 9        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361402    | 12       |
| Fagron    | Erythromycin | 19c21b03361724      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21B03361724      | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361724    | 15       |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03361725     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361725    | 12       |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361726    | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 19C21-B03-361726    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18/F02/367780    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02           | 9        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L-18F02           | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-3677      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-36776     | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367776    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367777    | 9        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18F02367778      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367778    | 11       |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367779    | 12       |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-36778     | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18F02367780      | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367780    | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-3677803   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367783    | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367784    | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-368758    | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02P-200319-4 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02           | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367776    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367778 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367779 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367779 | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-367784 | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 19L18-F02-368758 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20/07-F06-375516 | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107-F06        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107F06373880   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107-F06-373880 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107-F06375516  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107-F06-375516 | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F01-371571 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05-371563 | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05-371564 | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05371565  | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05-371565 | 5        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05-371566 | 4        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F05-371567 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06        | 9        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371204 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18F06371570   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06371570  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371570 | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06371571  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371571 | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 20e18-F06-371572 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371572 | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18F06371573   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371573 | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-371573 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-372103 | 8        |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06-372104 | 28       |
| Fagron    | Erythromycin | 20E18-F06        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20I07-F06-373880 | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 20I07-f06-375516 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20I07-F06-375516 | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 20I07-F06-375516 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20I17-F06-375516 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 20107-F06-375516 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21/13-B02        | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21/13-B02-213864 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21/13-B02-213864 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21113-B02-213864 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21113b02213865   | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01        | 3        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-37631  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-376730 | 7        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01376731  | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-376731 | 13       |
| Fagron    | Erythromycin | 21a26-f01-376732 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-376732 | 13       |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-376734 | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 21A26-F01-376732 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21F02-F02-379295 | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 21I13-B02-213770 | 2        |
| Fagron    | Erythromycin | 21I13-B02-213864 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21I13-B02-213865 | 6        |
| Fagron    | Erythromycin | 21113-B02-213864 | 1        |
| Fagron    | Erythromycin | 21113-B02-213864 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz     | Charge              | Spektren |
|-----------------|--------------|---------------------|----------|
| Fagron          | Erythromycin | 220401E             | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 22102001            | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 23D27-Bo1-227928    | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 20E18-F06-372104    | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 3000-50             | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 300059              | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 31K1900P            | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 3D2000P             | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 4212E-01362         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 4H21P               | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 510211362           | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 700770-0002         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | 700770-0007P-190312 | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | B01-3590101         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | B02-2138604         | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | B02-213864          | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | B02-2138604         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | CEFEB001E18         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | cepb001e18          | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB001E18         | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB003D20P        | 4        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB004H21P        | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB032B19         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | cepeb039g20p        | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB039G20P        | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | CEPEB084A21         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | E-030613-1          | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | E18F06-372104       | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | E-250213-2          | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | EB022E14            | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | EB032J13            | 4        |
| Fagron          | Erythromycin | EB068/14            | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | EB06814             | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | EB078B13            | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | EBS/1201-008        | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | f02-3677707         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | F02-3677709         | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | F02-3677803         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | F02-3677804         | 6        |
| Fagron          | Erythromycin | F05-3715606         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3715700         | 3        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3715703         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3721004         | 4        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3738800         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3755106         | 4        |
| Fagron          | Erythromycin | F06-3715701         | 1        |
| Fagron          | Erythromycin | OEBA/0010516        | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | OEBA/0020516        | 2        |
| Fagron          | Erythromycin | P-26041922/356705   | 1        |
| Fargon/GEHE     | Erythromycin | 19C21-B03           | 1        |
| Fargon/Gehe     | Erythromycin | 19C21-B03-361725    | 1        |
| Fargon/GEHE     | Erythromycin | 19C21-B03-361725    | 1        |
| Fargon/Noweda   | Erythromycin | 18F05-B01-356705    | 1        |
| Fargon/Phoenix  | Erythromycin | 18F05-B01-358088    | 2        |
| Fargon/Sanacorp | Erythromycin | 16J24-B10-329158    | 1        |
| Fargon          | Erythromycin | 19c21-b03-361725    | 1        |
| Fargon          | Erythromycin | 20E18-F05-371566    | 1        |
| Fargon / Gehe   | Erythromycin | 18F05-B01-350907    | 1        |
| Fiebig          | Erythromycin | 1409019-02          | 1        |
| Fiebig          | Erythromycin | 1607038-02          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>  | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fiebig            | Erythromycin    | 1705038          | 1               |
| Fiebig            | Erythromycin    | 17088005         | 2               |
| Fiebig            | Erythromycin    | 19L18-F02-367780 | 1               |
| Fiebig05.2021     | Erythromycin    | 1607038-02       | 1               |
| Finteler Apotheke | Erythromycin    | 1607038-02       | 1               |
| Fragon/ Gehe      | Erythromycin    | 20E18-F06-371571 | 1               |
| Gatt-Koller       | Erythromycin    | 1803029          | 2               |
| GEHE 21.05.2014   | Erythromycin    | 1308016-01       | 1               |
| Gehe amax         | Erythromycin    | 16079213         | 1               |
| Gehe/ EuRho       | Erythromycin    | 2010014-01       | 2               |
| Gehe//EuRho       | Erythromycin    | 2002018-01       | 1               |
| Gehe/EuRho        | Erythromycin    | 2002018-01       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1106036-05       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 11D13-N09        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 12152105         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 12152108         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 12E24-N04        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1308016-01       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1308016-02       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 13189001         | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 13F12-N21        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 140901901        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1409019-01       | 3               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1409019-02       | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 15042603         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 15042611         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 15042705         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 150803401        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1508034-01       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 15245004         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1607038-01       | 2               |
| gehe              | Erythromycin    | 1607038-02       | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1607038-02       | 5               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16079204         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 16079208         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16079209         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 16079213         | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16079505         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16079510         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 16079512         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 16079609         | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16G06-B03        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 16J24-B10-336735 | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1705038-02       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1705038-03       | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 17088008         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 17088010         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 17088203         | 2               |
| Gehe              | Erythromycin    | 17088204         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 17088210         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 18096202         | 1               |
| GEHE              | Erythromycin    | 18096210         | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 180964003        | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1811019-01       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 18F05-B01-352501 | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 18F05-B01-358088 | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 1906032-01       | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 19C21-B03-361400 | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 19C21-B03-361401 | 1               |
| Gehe              | Erythromycin    | 19C21-B03-361725 | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------------------|--------------|--------------------|----------|
| Gehe                  | Erythromycin | 19L18-F02-36778    | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 20002259007        | 3        |
| Gehe                  | Erythromycin | 20003732002        | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 20003732010        | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 2002018-01         | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 2007017-01         | 2        |
| Gehe                  | Erythromycin | 2010014-01         | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 20E18-F06-372103   | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 21A26-F01          | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 22001550002        | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | 3D200P             | 1        |
| Gehe                  | Erythromycin | f02-3677707        | 1        |
| Geibo                 | Erythromycin | 20002259003        | 1        |
| Geilenkirchen         | Erythromycin | 16J24B10-339488    | 1        |
| Geilenkirchen         | Erythromycin | 17088210           | 2        |
| Geilenkirchen         | Erythromycin | 17088309           | 1        |
| Geilenkirchen         | Erythromycin | 18096205           | 1        |
| Geilenkirchen         | Erythromycin | 19L18-F02-367780   | 1        |
| gepepharm GmbH        | Erythromycin | 13175502           | 1        |
| GUMO                  | Erythromycin | 19C21-B03-361725   | 1        |
| GUMO                  | Erythromycin | 19L18-F02-3677708  | 1        |
| GUMO                  | Erythromycin | 19L18-F02-3687508  | 1        |
| GUMO                  | Erythromycin | 20E18-F06          | 1        |
| GUMO                  | Erythromycin | F02-3677708        | 1        |
| Gutenberg-Apotheke    | Erythromycin | 13175608           | 1        |
| Hedinger              | Erythromycin | 15245002           | 2        |
| Ichthyol-Gesellschaft | Erythromycin | 161020E/1607038-01 | 1        |
| Jenapharm/Phönix      | Erythromycin | 1607036-01         | 1        |
| JENNE                 | Erythromycin | 18096202           | 2        |
| Jenne                 | Erythromycin | 20003732007        | 1        |
| Kehr                  | Erythromycin | 1705038-01         | 1        |
| Klenk                 | Erythromycin | EB068I14           | 1        |
| Klosterring           | Erythromycin | CEPEB001E18        | 1        |
| Krieger               | Erythromycin | 16G06-B03-329150   | 1        |
| Krieger               | Erythromycin | 16J24-B10-336735   | 1        |
| Krieger               | Erythromycin | 16J24-B10-341876   | 1        |
| Krieger               | Erythromycin | 3402               | 1        |
| L12                   | Erythromycin | 18096203           | 1        |
| L30                   | Erythromycin | 17088208           | 1        |
| Lamotte               | Erythromycin | 18096406           | 1        |
| Midas                 | Erythromycin | 16079609           | 1        |
| Mikrobiell            | Erythromycin | 1705038-01         | 1        |
| Mömerzheim            | Erythromycin | 17088001           | 1        |
| Nachprüfung           | Erythromycin | 13175810           | 1        |
| Noweda 23.08.2019     | Erythromycin | 1811019-01         | 1        |
| Noweda Taucha         | Erythromycin | 21002041001        | 1        |
| Noweda/Euro           | Erythromycin | 1607038-01         | 2        |
| Noweda/Fragron        | Erythromycin | 18F05-B01-359011   | 1        |
| Noweda/Gehe           | Erythromycin | 14B06-B35-293508   | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 11195411           | 2        |
| Noweda                | Erythromycin | 11195413           | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 12152108           | 2        |
| Noweda                | Erythromycin | 12152201           | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 12E24-N04          | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 130801602          | 2        |
| Noweda                | Erythromycin | 13175603           | 2        |
| Noweda                | Erythromycin | 13175608           | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 14044006           | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 14044114           | 1        |
| Noweda                | Erythromycin | 150803401          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz     | Charge               | Spektren |
|--------------------|--------------|----------------------|----------|
| Noweda             | Erythromycin | 15245101             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 160703801            | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 1607038-02           | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 16079502             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 16079606             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 16J24-B10            | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 16J24-B10-329156     | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 1705038-02           | 2        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088001             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088003             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088004             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088013             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088208             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088404             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 17088405             | 2        |
| Noweda             | Erythromycin | 18096201             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 18096203             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 18096302             | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 180964001            | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 1811019-01           | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 1906032-01           | 2        |
| Noweda             | Erythromycin | 19C21-B03-361400     | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20002259004          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20002259006          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20003731001          | 2        |
| Noweda             | Erythromycin | 20003731003          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20003731004          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20003731005          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 2010014-01           | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 20I07-F06-375516     | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 21002041004          | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 220022000002         | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | 2206001-01           | 2        |
| Noweda             | Erythromycin | 23D27-B01-227929     | 1        |
| Noweda             | Erythromycin | P2019/92             | 1        |
| Noweda21.04.2015   | Erythromycin | 14044110             | 1        |
| OTG/Gehe           | Erythromycin | 1409019-01           | 1        |
| Otto Fischar       | Erythromycin | 16G06-B03-329150     | 1        |
| Parthe Apotheke    | Erythromycin | 147/19               | 1        |
| Parthe Apotheke    | Erythromycin | 56/21                | 1        |
| Ph.Euro/Noweda     | Erythromycin | 2010015-01           | 1        |
| Phagron            | Erythromycin |                      | 1        |
| PHOENIX 08.05.2014 | Erythromycin | 13175604             | 1        |
| PHOENIX 08.05.2014 | Erythromycin | 13175608             | 2        |
| Phoenix 10.02.2020 | Erythromycin | 1906032-01           | 1        |
| Phoenix 28.11.2018 | Erythromycin | 17088004             | 1        |
| Phoenix/Cealo      | Erythromycin | 17088004/0918E-01362 | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 12152201             | 2        |
| Phoenix            | Erythromycin | 13175608             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 14044106             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 15042609             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 15042811             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 16079501             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 1705038-01           | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 17088403             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 18096205             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 18096302             | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 180964003            | 1        |
| Phoenix            | Erythromycin | 18096401             | 2        |
| Phoenix            | Erythromycin | 1906032-01           | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| PHOENIX                 | Erythromycin | 19C21-B03        | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 20003731001      | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 20003731004      | 4        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 2002018-01       | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 2007017-01       | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 201001501        | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 21002041014      | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 3104             | 1        |
| Phoenix                 | Erythromycin | 3207             | 1        |
| Phönix WE: 23.09.17...  | Erythromycin | 16079604         | 1        |
| Phönix Eurho            | Erythromycin | 2002018-01       | 1        |
| Phönix Gotha            | Erythromycin | 18096303         | 1        |
| Phönix Gotha            | Erythromycin | 18096403         | 1        |
| Phönix WE:30.07.2016... | Erythromycin | 15245101         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 1205036-02       | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 121427016        | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 14044201         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 14B06-B35        | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 14F13-B02-293511 | 1        |
| phönix                  | Erythromycin | 15042611         | 1        |
| phönix                  | Erythromycin | 15042813         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 15042813         | 2        |
| phönix                  | Erythromycin | 15245101         | 1        |
| phönix                  | Erythromycin | 16079203         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 16079205         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 16079210         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 1705038-01       | 3        |
| Phönix                  | Erythromycin | 1705038-03       | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 17088002         | 1        |
| Phonix                  | Erythromycin | 17088005         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 17088301         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 17088306         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 17088404         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 18096209         | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 1811019-01       | 3        |
| PHÖNIX                  | Erythromycin | 1906032          | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 1906032-01       | 4        |
| Phönix                  | Erythromycin | 19C21-B03-361724 | 2        |
| Phönix                  | Erythromycin | 19118-F02-367779 | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 200202018-01     | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 200952209        | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 2010014-01       | 1        |
| PHÖNIX                  | Erythromycin | 2010014-01       | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 2010015-01       | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 20E18-F06-372103 | 1        |
| Phönix                  | Erythromycin | 22002199001      | 1        |
| Rondell Apotheke        | Erythromycin | 15042803         | 1        |
| Röntgen                 | Erythromycin | 1811019-01       | 4        |
| Röntgen                 | Erythromycin | 2002018-01       | 2        |
| Röntgen                 | Erythromycin | 2007017-01       | 1        |
| Sanacopr                | Erythromycin |                  | 1        |
| Sanacorp/apo-ident      | Erythromycin | 1705038-03       | 1        |
| Sanacorp/EuRho          | Erythromycin | 17088306         | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin |                  | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 1106036-04       | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 1205035-02       | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 12152202         | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 12156208         | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 1308016-01       | 1        |
| Sanacorp                | Erythromycin | 1308016-02       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz     | Charge            | Spektren |
|----------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Sanacorp                   | Erythromycin | 13H22-N07         | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 1409019-01        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 16079612          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 16J24-B10         | 2        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 16J24B10-338559   | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 16J24-B10-338559  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 1705038-03        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088002          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088010          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 170880403         | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088203          | 2        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088302          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088402          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 17088404          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 18096204          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 18096210          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 18096404          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 18096405          | 1        |
| sanacorp                   | Erythromycin | 18096406          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 181101901         | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 18F05-B01-350908  | 2        |
| sanacorp                   | Erythromycin | 1906032-01        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 1906032-01        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 19C21-B03         | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 19C21-B03-361401  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 19C21-B03-361725  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 19L18-F02-368758  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 20071017-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 20100114-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 2010014-02        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 20E18-F06-3721004 | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 20E18-F06-372104  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 21I13-B02-213865  | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 2206001-01        | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 31K190P           | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 59/AKD51          | 1        |
| Sanacorp                   | Erythromycin | 60/AKD52          | 1        |
| Sanacorp;19.03.15;30,50EUR | Erythromycin | 1409019-01        | 1        |
| Sm Biomed / Gehe           | Erythromycin | 15245002          | 1        |
| Sm Biomed / Gehe           | Erythromycin | 16079202          | 1        |
| Sm Biomed / Gehe           | Erythromycin | 17088013          | 1        |
| SM Biomed Sdn Bhd/Phoenix  | Erythromycin | 2010015-01        | 1        |
| SM Biomed Sdn Bhd          | Erythromycin | 20020018-01       | 1        |
| SM Biomed Sdn              | Erythromycin | 18096405          | 1        |
| SM Biomed/Noweda           | Erythromycin | EBD/20-003        | 1        |
| SM Biomed/Phoenix          | Erythromycin | EBD/18-003        | 2        |
| Spangro                    | Erythromycin | 16079205          | 1        |
| Spangro                    | Erythromycin | 16G06-B-03-329151 | 1        |
| Spangro_21.05.2019         | Erythromycin | 1705038-03        | 1        |
| Unisan                     | Erythromycin | 140901902         | 1        |
| VDL                        | Erythromycin | 11195407          | 1        |
| VDL                        | Erythromycin | 160703801         | 1        |
| wepa                       | Erythromycin | 2206001-01        | 1        |
| Wolff/AHD                  | Erythromycin | 15245004          | 1        |

- 216 279 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 402 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Erythromycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 780             | 0              | 173 463         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5734            | 149            | 216 279         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2308 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,4673 % (> 97,4163 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21056     | 21890              | 10,93                     | 121,39                          |
| 21323     | 22438              | 6,06                      | 122,29                          |
| 21651     | 21651              | 0,00                      | 137,16                          |
| 21669     | 21651              | 14,79                     | 127,72                          |
| 21890     | 21890              | 0,00                      | 123,99                          |
| 22438     | 22438              | 0,00                      | 123,88                          |
| 22832     | 22832              | 0,00                      | 120,75                          |
| 23438     | 23438              | 0,00                      | 120,56                          |
| 24420     | 24420              | 0,00                      | 138,59                          |



Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Estradiolbenzoat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20098-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Estradiolbenzoat        | 7     | 4     | 131   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Estradiol-Hemihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiolvalerat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estriol              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ethinylestradiol     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 152,21                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078608 | 23218     | 40       | 20150415   |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 181444   | 24254     | 40       | 20180614*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177006 | 26314     | 40       | 20220112   |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177006 | 26314SI   | 40       | 20220112   |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1301006-02  | 21290     | 40       | 1507405    |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1507009     | 21869     | 60       | 0000010566 |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1507009     | 21869SI   | 60       | 0000010566 |
| Fagron    | Estradiolbenzoat | 12H02-N02   | 20889     | 40       | 20120817   |
| Fagron    | Estradiolbenzoat | 12H02-N02   | 20889SI   | 60       | 20120817   |
| Fagron    | Estradiolbenzoat | 14B20-B02   | 21257     | 40       | 20140327   |
| Fagron    | Estradiolbenzoat | 14B20-B02   | 21257SI   | 60       | 20140327   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 611 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13277607 | 21324     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1611004  | 22873     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1412033  | 24139     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 2001032  | 25113     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078608 | 23218SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 181444   | 24254SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1611004  | 22873SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 1412033  | 24139SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiolbenzoat | 2001032  | 25113SI              | 40       |

- 173 883 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 836 Spektren von 519 *Apo-Ident*-Kunden aus 140 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz         | Charge           | Spektren |
|----------------------------|------------------|------------------|----------|
|                            | Estradiolbenzoat | 2001032-03       | 1        |
|                            | Estradiolbenzoat | 21004177005      | 1        |
|                            | Estradiolbenzoat | 2300012002       | 1        |
|                            | Estradiolbenzoat | 23000121002      | 1        |
|                            | Estradiolbenzoat | 23000121003      | 2        |
|                            | Estradiolbenzoat | 3919E-01946      | 1        |
| A.H. 07.06.13 ek: 24,14EUR | Estradiolbenzoat | 1201019-02       | 1        |
| AHC                        | Estradiolbenzoat | 18144408         | 1        |
| AHD                        | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-292001 | 1        |
| AHD                        | Estradiolbenzoat | 1611004-02       | 1        |
| AHD                        | Estradiolbenzoat | 18144404         | 1        |
| aliance healthcare 5...    | Estradiolbenzoat | 10118576         | 1        |
| Alliance Healthcare        | Estradiolbenzoat | 1301006-01       | 1        |
| apo-ident                  | Estradiolbenzoat | 18144405         | 1        |
| Bayer Pharma AG / Noweda   | Estradiolbenzoat | 14B20-B02        | 1        |
| Bayer Pharma/Noweda        | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-292001 | 1        |
| Bayer-Schering             | Estradiolbenzoat | 1007037-03       | 1        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat |                  | 4        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124909         | 5        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124912         | 1        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124915         | 2        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124918         | 2        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124919         | 1        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 10124921         | 1        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 1100417          | 1        |
| Caelo                      | Estradiolbenzoat | 111004-02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1149               | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1201019-02         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 12255904           | 10       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 12255905           | 10       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1301006-02         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13276401           | 6        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13277602           | 8        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13277603           | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13277605           | 4        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 13277607           | 3        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1401001-01         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1412033-02         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1507009-01         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1507806            | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078602           | 8        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078603           | 22       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078604           | 21       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078606           | 6        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078608           | 16       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15078609           | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 150918EB           | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15C10B04305523     | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 15C10-B04-305523   | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 16003701           | 7        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 16003702           | 7        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 16003707           | 22       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1611004-01         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1611004-02         | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 17357602           | 8        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 17357604           | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 17357605           | 12       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1814404            | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1814405            | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1814408            | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144402           | 23       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144404           | 19       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144405           | 31       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144406           | 17       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144406P-191101-1 | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 18144408           | 21       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 181444404          | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 181444405          | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 181444406          | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 1844406            | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 200000164001       | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 20000164001        | 52       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 2000016401         | 2        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 2000164001         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 2001032-01         | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21000144002        | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21000145001        | 15       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21000145003        | 6        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177003        | 12       |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177004        | 3        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177005        | 6        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177006        | 9        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21004177008        | 7        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 21121204           | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 227051-08-08       | 1        |
| Caelo     | Estradiolbenzoat | 23000121002        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz         | Charge      | Spektren |
|---------------------------|------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | 32308779    | 1        |
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | 6091305     | 1        |
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | 81403700    | 1        |
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | 84303830    | 2        |
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | 92137389    | 1        |
| Caelo                     | Estradiolbenzoat | eucerin     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21004177003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 18144404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21004177008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21000145003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Estradiolbenzoat | 21004177006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 18144404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21000145001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Estradiolbenzoat | 18144405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Estradiolbenzoat | 18144405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Estradiolbenzoat | 18144406    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Estradiolbenzoat | 20000164001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Estradiolbenzoat | 21004177004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 20000164001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Estradiolbenzoat | 20000164001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 18144402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21000145001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Estradiolbenzoat | 18144408    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 20000164001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 18144404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21004177005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolbenzoat | 21004177003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 17357605    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 18144402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 18144405    | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 18144406    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 18144408    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 20000164001 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21000145001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21000145003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21004177003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21004177004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21004177005 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21004177006 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 21004177008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolbenzoat | 23000121002 | 2        |
| Caesar & Loretz           | Estradiolbenzoat | 17357605    | 1        |
| Caesar / Gehe             | Estradiolbenzoat | 16003707    | 1        |
| Caesar L / Sanacorp       | Estradiolbenzoat | 18144408    | 1        |
| Caesar&Lorenz / Gehe      | Estradiolbenzoat | 18144405    | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Estradiolbenzoat | 21000145001 | 1        |
| Cealo/Noweda              | Estradiolbenzoat | 18144405    | 1        |
| Cealo                     | Estradiolbenzoat | 15078604    | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Estradiolbenzoat | 1201019-02  | 1        |
| EuRho                     | Estradiolbenzoat | 84303830    | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1007037-02  | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1201019-01  | 7        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1201019-02  | 9        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 121019-01   | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 130100601   | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1301006-01  | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1301006-02  | 11       |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 14010001-01 | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 1401001-01  | 10       |
| Euro OTC                  | Estradiolbenzoat | 140101-01   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz         | Charge              | Spektren |
|--------------|------------------|---------------------|----------|
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1412033-01          | 9        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1412033-02          | 6        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 150700901           | 2        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1507009-01          | 15       |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1507009-01I-0401016 | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 16003707            | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1611004-01          | 11       |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 161100402           | 2        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1611004-02          | 21       |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1611004-028638831   | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 16110047-02         | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 16111004-01         | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 1807161             | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 2001032-01          | 15       |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 2001032-02          | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 2001032-03          | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 8011422             | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 83101340            | 1        |
| Euro OTC     | Estradiolbenzoat | 84303830            | 2        |
| EURO Pharma  | Estradiolbenzoat | 84303830            | 1        |
| Euro/Krieger | Estradiolbenzoat | 1611004-02          | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 11H01-N12           | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 11L23-N01           | 2        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 12B08-N05           | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 12D20N06            | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 12H02-N02           | 3        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 12H02-N052          | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 12L14-N02           | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 13/11-N01           | 2        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 13C15-B07-288645    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 13I11N01            | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 13I11-N01           | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 1412033-01          | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14820-B02-294949    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14B20-B02           | 3        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-2920001   | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-292001    | 6        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14b20-b02-294949    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-294949    | 3        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 15c10-b04-305523    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 15C10-B04-305523    | 6        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 15E08-B08           | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 15E08-B08-311705    | 13       |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 17357602            | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 17L01-B05-3434714   | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 17L01B05343714      | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 17L01-B05-343714    | 4        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 17L01-B05-348601    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 2001032-01          | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 20D16-F08-370349    | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 2x12L14-N02         | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 81403680            | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 81403690            | 2        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 83101340            | 2        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 84303830            | 1        |
| Fagron       | Estradiolbenzoat | 84303840            | 1        |
| Fargon/AHD   | Estradiolbenzoat | 15E08-B08-311705    | 2        |
| Fiebig       | Estradiolbenzoat | 20000164001         | 1        |
| Finze        | Estradiolbenzoat | 1003040-01          | 2        |
| Gehe         | Estradiolbenzoat | 11L23-N01           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 15078606         | 1        |
| GEHE                    | Estradiolbenzoat | 15078609         | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 17L01-B05-343714 | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 18144405         | 2        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 18144408         | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 20000164001      | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 2001032-02       | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 21004177005      | 1        |
| Gehe                    | Estradiolbenzoat | 23000121002      | 1        |
| GUMO                    | Estradiolbenzoat | 21000145001      | 1        |
| Jenne/Caesar & Lore...  | Estradiolbenzoat | 21004177004      | 1        |
| Kehr                    | Estradiolbenzoat | 18144404         | 1        |
| Klenk                   | Estradiolbenzoat | 8(18144402)      | 1        |
| Krieger                 | Estradiolbenzoat | 3401             | 1        |
| Nachprüfung             | Estradiolbenzoat | 123456           | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 13277603         | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 15078608         | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 18144402         | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 2001032-01       | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 21000145001      | 2        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 21004177003      | 1        |
| Noweda                  | Estradiolbenzoat | 21004177004      | 1        |
| Phoenix 1.10.2018       | Estradiolbenzoat | 17357602         | 1        |
| Phoenix WE:20.11.17 ... | Estradiolbenzoat | 16003702         | 1        |
| Phoenix/Cealo           | Estradiolbenzoat | 1611004-01       | 1        |
| Phoenix                 | Estradiolbenzoat | 15078608         | 1        |
| Phoenix                 | Estradiolbenzoat | 18144402         | 1        |
| Phoenix                 | Estradiolbenzoat | 20d16-f08-373007 | 1        |
| Phoenix                 | Estradiolbenzoat | 8638831          | 1        |
| phönix                  | Estradiolbenzoat | 14B20-B02-294949 | 1        |
| Phönix                  | Estradiolbenzoat | 16003707         | 2        |
| phönix                  | Estradiolbenzoat | 21004177004      | 1        |
| Sanacorp 04.07.19 Ek... | Estradiolbenzoat | 18144404         | 1        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 10/AKD24         | 1        |
| sanacorp                | Estradiolbenzoat | 15078604         | 1        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 16003707         | 1        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 17L01-B05        | 2        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 17L01-B05-343714 | 1        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 18144402         | 1        |
| Sanacorp                | Estradiolbenzoat | 21004177005      | 1        |
| Valdepharm/Phoenix      | Estradiolbenzoat | ESB002-3E        | 1        |
| VDI 16.10.14 12,70 euro | Estradiolbenzoat |                  | 1        |
| VDL                     | Estradiolbenzoat | 1507009-01       | 1        |
| WE:Phönix 21.09.2012    | Estradiolbenzoat | 12B08-N05        | 1        |

- 221 326 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 172 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 148 611         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 360             | 0              | 173 883         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 829             | 7              | 221 326         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,1627 % (> 98,8038 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20889     | 21290              | 10,49                     | 217,29                          |
| 21257     | 21290              | 4,47                      | 215,11                          |
| 21290     | 21290              | 0,00                      | 215,32                          |
| 21869     | 21869              | 0,00                      | 218,78                          |
| 23218     | 21869              | 10,27                     | 217,97                          |
| 24254     | 24254              | 0,00                      | 217,75                          |
| 26314     | 21869              | 12,34                     | 218,01                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Estradiol-Hemihydrat</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20497-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum; Oestradiolum hemihydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Estradiol-Hemihydrat    | 11    | 26    | 149   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                  | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| Estradiolbenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiolvalerat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estriol          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ethinylestradiol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium               | 51,78                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Estriol                                  | >50                    | 20,48                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | >50                    | 37,80                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 42,76                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 54,98                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 57,98                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 58,59                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 60,56                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 73,71                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 74,29                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 102,23                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 112,03                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 129,17                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 132,87                         |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 142,40                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 169,90                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 185,00                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 190,70                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 202,48                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 203,83                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 223,30                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 235,37                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 302,36                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 340,65                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 378,73                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 462,02                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 495,66                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 580,78                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 662,37                         |
| Fructose                                 | >50                    | 722,56                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 12268016         | 21302     | 40       | 1410502    |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21499     | 60       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21500     | 60       | 1510622    |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21501     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21502     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21503     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21504     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21505     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21506     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21507     | 20       | 20130913   |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21508     | 60       | 1410504    |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1208022-01       | 21291     | 40       | 20121012   |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1507013          | 21847     | 60       | 1510623    |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1507013          | 21847SI   | 60       | 1510623    |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1510039          | 21945     | 60       | 20151103*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1510039          | 21945SI   | 89       | 20151103*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1601017          | 22307     | 45       | 20160122*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008          | 22913     | 40       | 20170117*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008          | 22913SI   | 40       | 20170117*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2009029          | 25402     | 40       | 20201012*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2103014          | 25608     | 40       | 20210406*  |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2103014          | 25608SI   | 40       | 20210406*  |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-297404 | 21667     | 55       | 20140825   |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-328738 | 23184     | 40       | 20160915   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1009 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 122 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2384 Spektren von 63 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 170582           | 23339     | 40       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 181443           | 24257     | 40       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006      | 26315     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1607003          | 22712     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008-01       | 23099     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1705018          | 23431     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1710031          | 23779     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1802013          | 24083     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1802012          | 24086     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1809022          | 24319     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1808032          | 24322     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1905001          | 24639     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1906013          | 24772     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1910006          | 24973     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1911010          | 24983     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002008          | 25108     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002009          | 25109     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002007          | 25114     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006023          | 25257     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006024          | 25266     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006022          | 25284     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2009028          | 25403     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2201041          | 25966     | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2303010          | 26656     | 40       |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 13K22-N01        | 21263     | 40       |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 22I23-B01-225111 | 26374     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21499SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21500SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21501SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21502SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21503SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21504SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21505SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21506SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 21507SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 170582           | 23339SI              | 30       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 181443           | 24257SI              | 40       |
| Caelo     | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006      | 26315SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1601017          | 22307SI <sup>†</sup> | 45       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1607003          | 22712SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008-01       | 23099SI              | 30       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1705018          | 23431SI              | 30       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1710031          | 23779SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1802013          | 24083SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1802012          | 24086SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1809022          | 24319SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1808032          | 24322SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1905001          | 24639SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1906013          | 24772SI              | 39       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1910006          | 24973SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 1911010          | 24983SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002008          | 25108SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002009          | 25109SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2002007          | 25114SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006023          | 25257SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006024          | 25266SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2006022          | 25284SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2009029          | 25402SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2009028          | 25403SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2201041          | 25966SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estradiol-Hemihydrat | 2303010          | 26656SI              | 40       |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-328738 | 23184SI <sup>†</sup> | 30       |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 22I23-B01-225111 | 26374SI              | 40       |

- 171 859 Spektren aus insgesamt 3437 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 543 Spektren von 210 *Apo-Ident*-Kunden aus 158 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 149 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz             | Charge             | Spektren |
|----------------------------|----------------------|--------------------|----------|
|                            | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006        | 1        |
|                            | Estradiol-Hemihydrat | 21003879009        | 1        |
|                            | Estradiol-Hemihydrat | 22123-B01          | 1        |
|                            | Estradiol-Hemihydrat | 2300020001         | 1        |
| Anzag; 12.72EUR; 7.10.2015 | Estradiol-Hemihydrat | 15038004           | 1        |
| Audor Pharma               | Estradiol-Hemihydrat | 1911010-01         | 1        |
| Bayer Pharma AG            | Estradiol-Hemihydrat | 1411024-01         | 2        |
| Bayer Pharma               | Estradiol-Hemihydrat | 13K22-N01          | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 108082101          | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 11078104           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 11078105           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 11078113           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 12172003           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 12268003           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 12268012           | 5        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 12F29-N03          | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 13285801           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 13285802           | 4        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 13285804           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 13285811           | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 13K22-N01          | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15038004           | 5        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 1503801            | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15038010           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15038014           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15038016           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15385406           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15385410           | 4        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15385411           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15385415           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-319032   | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 1601017-01         | 5        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 1612008-01         | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 1705018-01         | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 17058205           | 4        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18082101           | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18082101P-180904-1 | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18082103           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18082104           | 4        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18082105           | 6        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18144306           | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18144308           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18144309           | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18144314           | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-351946   | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 19051501           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 193089002          | 3        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 193089003          | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 193089007          | 5        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 193089010          | 5        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 193089011          | 2        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 19308910           | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 20I18-F03-374511   | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 21000148001        | 7        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 21003879001        | 1        |
| Caelo                      | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006        | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge             | Spektren |
|---------------------------|----------------------|--------------------|----------|
| Caelo                     | Estradiol-Hemihydrat | 22101301           | 1        |
| Caelo                     | Estradiol-Hemihydrat | 84201560           | 1        |
| Caelo                     | Estradiol-Hemihydrat | 9248916            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiol-Hemihydrat | 18144309           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiol-Hemihydrat | 193089011          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Estradiol-Hemihydrat | 193089010          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiol-Hemihydrat | 193089011          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 15385415           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 18082104           | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 18082105           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 18144306           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 18144309           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 193089002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 193089006          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 193089007          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 193089011          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 21000148001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 21000148003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006        | 3        |
| ESD                       | Estradiol-Hemihydrat | ESD-20010          | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Estradiol-Hemihydrat | 1911010-01         | 1        |
| Eurho                     | Estradiol-Hemihydrat | 2002007-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1308003-01         | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1374814            | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1404030-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1411024-01         | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1504034-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1507013-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1510039-01         | 11       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02          | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1601017-01         | 10       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1607003-01         | 29       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1607003-0101374814 | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008_01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1612008-01         | 26       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1705018-01         | 18       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 17058205           | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1802012-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1802013-01         | 3        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1808032-01         | 21       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1809022-01         | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 180902202          | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1809022-02         | 5        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1906013-01         | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1910006-01         | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 1911010-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2002009-01         | 3        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2006022-01         | 12       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2006023-01         | 11       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2006024-01         | 12       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2009028-01         | 17       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2009029            | 10       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2009029-01         | 20       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2103014-0          | 2        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 210301401          | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2103014-01         | 16       |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 2201041-01         | 6        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 27061714           | 1        |
| Euro OTC                  | Estradiol-Hemihydrat | 701634             | 1        |
| Euro/ Phönix              | Estradiol-Hemihydrat | 3417M-02845        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat |                  | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 11031401         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 11A21-N01        | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 11H23-N02        | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 12F29-N03        | 6        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 12L19-N07        | 7        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 12L29-N07        | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 13E07-N02        | 4        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 13k22n01         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 13K22N01         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 13K22-N01        | 5        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04        | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-297402 | 3        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-297404 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-297405 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-297406 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-B04-302446 | 3        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-308190 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-308568 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-312068 | 3        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-319032 | 4        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16D12-B01-322022 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16D12B01326783   | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16D12-B01-326783 | 6        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16h04-b01-328738 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-328738 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16h04-b01-334200 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-334200 | 4        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-334592 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16h04-b01-337595 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-33795  | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01-339490 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 1802012-01       | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 1802013-01       | 3        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01        | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-351789 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-351790 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-351946 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-354821 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-355586 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-357641 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-359015 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18B01360269   | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-363586 | 3        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01-363587 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 20B07-F02-369198 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 20b07-f02-369199 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 20B07-F02-369529 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 20I18-F03-374511 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 20I18-F03-374511 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 21E12-F07-378251 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 21E12-F07-378252 | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 21E12-F07-378866 | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 302446           | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 83100820         | 2        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 84201170         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 84201560         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 9G07N01          | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | 9J27-N05         | 1        |
| Fagron    | Estradiol-Hemihydrat | F02-3695209      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------------------|------------------|----------|
| Fargon             | Estradiol-Hemihydrat | UN80044          | 1        |
| Fargon             | Estradiol-Hemihydrat | 2B07-369198      | 1        |
| Fargon             | Estradiol-Hemihydrat | B01-3635806      | 1        |
| Fargon             | Estradiol-Hemihydrat | f02-3691908      | 1        |
| Fargon/ Sanacorp   | Estradiol-Hemihydrat | 14G24-b04-297402 | 1        |
| Fiebig             | Estradiol-Hemihydrat | 16H04-B01        | 1        |
| Gatt-Koller        | Estradiol-Hemihydrat | 1801604          | 2        |
| Gehe               | Estradiol-Hemihydrat | 15038016         | 1        |
| Gehe               | Estradiol-Hemihydrat | 82404160         | 1        |
| Henry Lamotte/AHD  | Estradiol-Hemihydrat | 18082101         | 1        |
| La Chandra /Noweda | Estradiol-Hemihydrat | 210301401        | 1        |
| Noweda             | Estradiol-Hemihydrat | 12268008         | 1        |
| Noweda             | Estradiol-Hemihydrat | 15038004         | 1        |
| Noweda             | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01_351946 | 1        |
| Noweda             | Estradiol-Hemihydrat | 21003879006      | 1        |
| phönix             | Estradiol-Hemihydrat | 13285802         | 1        |
| Phönix             | Estradiol-Hemihydrat | 21003879002      | 1        |
| Röntgen            | Estradiol-Hemihydrat | 18082105         | 1        |
| Röntgen            | Estradiol-Hemihydrat | 193089002        | 1        |
| Sanacorp /Fargon   | Estradiol-Hemihydrat | 15D01-B02-312068 | 1        |
| Sanacorp           | Estradiol-Hemihydrat | 15038010         | 1        |
| Sanacorp           | Estradiol-Hemihydrat | 18F18-B01        | 1        |
| Sanacorp           | Estradiol-Hemihydrat | 21E12-F07-379952 | 2        |
| Symbiotec/Phoenix  | Estradiol-Hemihydrat | 20/18-F03        | 1        |
| vDL                | Estradiol-Hemihydrat | 2103014-02       | 1        |

- 221 619 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 150 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiol-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1009            | 0              | 148 122         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 2384            | 0              | 171 859         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 542             | 1              | 221 619         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,4054 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,7483 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,8158 % (> 99,2634 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen



viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21291     | 21945              | 4,71                      | 105,89                          |
| 21302     | 21302              | 0,00                      | 120,79                          |
| 21499     | 21847              | 6,54                      | 101,61                          |
| 21500     | 21500              | 0,00                      | 95,96                           |
| 21501     | 21302              | 5,58                      | 116,76                          |
| 21502     | 21302              | 5,75                      | 115,30                          |
| 21503     | 21302              | 11,04                     | 115,18                          |
| 21504     | 21302              | 6,79                      | 116,20                          |
| 21505     | 21302              | 9,76                      | 114,91                          |
| 21506     | 21945              | 9,70                      | 109,20                          |
| 21507     | 21302              | 5,81                      | 119,70                          |
| 21508     | 21508              | 0,00                      | 125,32                          |
| 21667     | 21945              | 2,95                      | 107,67                          |
| 21847     | 21847              | 0,00                      | 101,76                          |
| 21945     | 21945              | 0,00                      | 109,99                          |
| 22307     | 22307              | 0,00                      | 113,47                          |
| 22913     | 22913              | 0,00                      | 114,44                          |
| 23184     | 22307              | 4,22                      | 117,46                          |
| 25402     | 25402              | 0,00                      | 115,87                          |
| 25608     | 25608              | 0,00                      | 112,28                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Estradiolvalerat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20330-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras; Oestradiolum valerianicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Estradiolvalerat        | 6     | 3     | 130   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Estradiolbenzoat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiol-Hemihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estriol              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ethinylestradiol     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 89,60                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001 | 21411     | 60       | 1410503    |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001 | 21411SI   | 45       | 1410503    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21416     | 120      | 1510624    |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21416SI   | 45       | 1510624    |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21417     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21418     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21419     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21422     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21423     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21424     | 60       | 1410503    |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21425     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21426     | 20       | 20130920   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 15194802         | 21989     | 60       | 20150708   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 15194802         | 21989SI   | 30       | 20150708   |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 163277           | 23056     | 40       | 20161221*  |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 163277           | 23056SI   | 40       | 20161221*  |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 22000384013      | 26741     | 40       | 20220407   |
| Fagron    | Estradiolvalerat | 12D18-N02        | 20651     | 40       | 20120426   |
| Fagron    | Estradiolvalerat | 12D18-N02        | 21266     | 40       | 20120118   |
| Fagron    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294846 | 21646     | 60       | 20140616   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 820 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148311 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 387 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Estradiolvalerat | 180674           | 24030                | 40       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 20002389004      | 25427                | 40       |
| Fagron    | Estradiolvalerat | 20J16-F01-375199 | 25753                | 40       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21417SI <sup>†</sup> | 14       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21418SI <sup>†</sup> | 15       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21419SI <sup>†</sup> | 15       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21422SI <sup>†</sup> | 17       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21423SI <sup>†</sup> | 15       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21425SI <sup>†</sup> | 15       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 13264001         | 21426SI <sup>†</sup> | 16       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 180674           | 24030SI              | 40       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 20002389004      | 25427SI              | 40       |
| Caelo     | Estradiolvalerat | 22000384013      | 26741SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Estradiolvalerat | 20J16-F01-375199 | 25753SI              | 40       |

- 173 856 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 472 Spektren von 195 *Apo-Ident*-Kunden aus 140 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz         | Charge           | Spektren |
|---------------------|------------------|------------------|----------|
|                     | Estradiolvalerat | 22000384002      | 1        |
|                     | Estradiolvalerat | 22000384010      | 1        |
|                     | Estradiolvalerat | 22000384011      | 2        |
|                     | Estradiolvalerat | 22000384015      | 1        |
| Bayer Pharma / Gehe | Estradiolvalerat | 84404140         | 1        |
| Bayer Pharma AG     | Estradiolvalerat | 15C10-B05-305395 | 1        |
| Bayer Pharma GmbH   | Estradiolvalerat | 82201620         | 1        |
| Beiersdorf/AHD      | Estradiolvalerat | 12A20-N10        | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 10E07-N04        | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 12G05-N09        | 2        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 13264001         | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 13264002         | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 13264003         | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294844 | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294845 | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 15194808         | 1        |
| Caelo               | Estradiolvalerat | 15C10-805        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz         | Charge             | Spektren |
|-------------------------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15C10-B05          | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15c10-B05-305396   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15C10B05308851     | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15c10-b05-314840   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15C10-B05-314840   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15C10-B05-321675   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 15C10-B05-326087   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327702           | 5        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327703           | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327706           | 4        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327709           | 5        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327710           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16327711           | 3        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332756   | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18062402           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067402           | 11       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067403           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067404           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067405           | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067407           | 8        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067408           | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067409           | 7        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067410           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067410P-181228-1 | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067411           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067412           | 3        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067413           | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067415P-190718-2 | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067416           | 6        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067417           | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 18067417P-200217-3 | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 1810013            | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 190615001          | 4        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 190615003          | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 190615004          | 13       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 190615007          | 3        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 19061501           | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 19061503           | 4        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 19061506           | 5        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 19061507           | 10       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 200004423006       | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20002389002        | 18       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20002389003        | 11       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20004423001        | 10       |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20004423003        | 5        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20004423005        | 3        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 20004423006        | 9        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 2000443001         | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 2002389002         | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 218U-03259         | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 22000384004        | 2        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 22000384007        | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 4(20002389002)     | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 4214U-03259        | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 5218Q-03259        | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | 5315A-03259        | 1        |
| Caelo                   | Estradiolvalerat | test               | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Estradiolvalerat | 10123258           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estradiolvalerat | 20004423003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estradiolvalerat | 20004423006        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b>  | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 22000384004      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 20004423005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Estradiolvalerat | 190615           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Estradiolvalerat | 190615004        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Estradiolvalerat | 18067409         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Estradiolvalerat | 18067416         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 20004423005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 19061501         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 19061507         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 20004423006      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Estradiolvalerat | 20002389002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 18067416         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 18067417         | 1               |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Estradiolvalerat | 190615001        | 1               |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Estradiolvalerat | 190615003        | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 190615004        | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 19061503         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 19061507         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 20002389002      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 20002389003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 20004423001      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 20004423003      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 20004423006      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 22000384002      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Estradiolvalerat | 22000384004      | 1               |
| Euro OTC                  | Estradiolvalerat | 15C10-b05        | 1               |
| Euro OTC                  | Estradiolvalerat | 1606022-01       | 1               |
| Faegon                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-324956 | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-318405 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 11G18-N04        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 11J13-N09        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 11J13-No9        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 11k04-n04        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 11K04-N04        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 12A20-N10        | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 12D18-N02        | 3               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 12G05N09         | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 12G05-N09        | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 12K05-N02        | 3               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13A07-N11        | 6               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13D16N10         | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13D16-N10        | 4               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13g09-n05        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13G09N05         | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13G09-N05        | 5               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13I13-N02        | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 13J13-N02        | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26B02         | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294844 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294845 | 3               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-294847 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-296348 | 7               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 14E26-B02-302873 | 3               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05        | 2               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05_314840 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-305395 | 6               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-305396 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-308851 | 9               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15c10-b05-309186 | 1               |
| Fagron                    | Estradiolvalerat | 15C10-B05-309186 | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz         | Charge            | Spektren |
|-----------------|------------------|-------------------|----------|
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-313568  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15c10-b05-314840  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-314840  | 5        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-318405  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10B05321675    | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-321675  | 10       |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15c10-b05-324956  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-324956  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10B05-326087   | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-326087  | 5        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01         | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01_332756  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01-328135  | 8        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01-329621  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332756  | 5        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332757  | 2        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 16F09Bo1328135    | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18067405          | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18g05-b02         | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18G05-B02         | 2        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18G05-B02-353985  | 13       |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18G05-B02353986   | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18G05-B02-353986  | 3        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 18G5-B02-253985   | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 190615001         | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 19c10-b05-318405  | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 20002389003       | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 20J16-F01         | 2        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 20J16-F01-3760807 | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 20J16-F01-376087  | 2        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 24052014a         | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 27061710          | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 814M-03259        | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 82201620          | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | 84404140          | 4        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | ESV003-1A         | 2        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | ESV003-1A         | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | F01-3751904       | 1        |
| Fagron          | Estradiolvalerat | VFM002-1C         | 2        |
| Fargon / AHD    | Estradiolvalerat | 18G05-B02-353985  | 2        |
| fargon/Phoenix  | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332756  | 2        |
| Fargon          | Estradiolvalerat | 10123264          | 1        |
| Frago/Gehe      | Estradiolvalerat | 15C10-B0508561040 | 1        |
| Frago/Noweda    | Estradiolvalerat | 16F09-B01         | 2        |
| Frago/Noweda    | Estradiolvalerat | 16F09-B01-329621  | 1        |
| Frago/Noweda    | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332757  | 1        |
| Fragon          | Estradiolvalerat | 15C10-B05-5314840 | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 14E26-B02-296348  | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 14E26-B02-302872  | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 16327703          | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 16327712          | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332756  | 1        |
| GEHE            | Estradiolvalerat | 16F09-B01-332757  | 1        |
| Gehe            | Estradiolvalerat | 190615001         | 1        |
| Hedinger/Noweda | Estradiolvalerat | 15C10-B05         | 1        |
| Noweda          | Estradiolvalerat | 12A20-N10         | 1        |
| Noweda          | Estradiolvalerat | 19061506          | 1        |
| Noweda          | Estradiolvalerat | 20002389003       | 1        |
| Phoenix         | Estradiolvalerat | 13G09-N05         | 1        |
| Phoenix         | Estradiolvalerat | 20002389002       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz         | Charge           | Spektren |
|---------------|------------------|------------------|----------|
| Phoenix       | Estradiolvalerat | 20J16-F01-375194 | 1        |
| Phönix/Fargon | Estradiolvalerat | 979-32-8         | 1        |
| Phönix        | Estradiolvalerat | 15C10-B05-326087 | 1        |
| phönix        | Estradiolvalerat | 20J16-F01        | 1        |
| Röntgen       | Estradiolvalerat | 190615004        | 2        |
| Sanacorp      | Estradiolvalerat | 13264002         | 1        |
| Sanacorp      | Estradiolvalerat | 20J16-F01-375194 | 1        |
| THC/Phönix    | Estradiolvalerat | 18067402         | 1        |

- 221 690 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 170 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 820             | 0              | 148 311         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 387             | 0              | 173 856         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 464             | 8              | 221 690         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2683 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4496 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,3051 % (> 97,6695 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20651     | 21411                  | 5,51                         | 127,32                             |
| 21266     | 21416                  | 6,29                         | 129,45                             |
| 21411     | 21411                  | 0,00                         | 126,47                             |
| 21416     | 21416                  | 0,00                         | 129,44                             |
| 21417     | 21416                  | 2,63                         | 129,90                             |
| 21418     | 21416                  | 4,93                         | 127,74                             |
| 21419     | 21416                  | 1,86                         | 129,90                             |
| 21422     | 21416                  | 3,72                         | 130,34                             |
| 21423     | 21416                  | 3,02                         | 128,86                             |
| 21424     | 21424                  | 0,00                         | 129,76                             |
| 21425     | 21416                  | 2,40                         | 130,49                             |
| 21426     | 21416                  | 1,88                         | 129,87                             |
| 21646     | 21416                  | 5,49                         | 129,97                             |
| 21989     | 21416                  | 2,72                         | 130,74                             |
| 23056     | 23056                  | 0,00                         | 129,24                             |
| 26741     | 21416                  | 10,34                        | 128,00                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Estriol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20878-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum; Oestriolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Estriol                 | 8     | 17    | 182   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estriol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Cholesterol          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiolbenzoat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiol-Hemihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiolvalerat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ethinylestradiol     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium               | 59,89                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Polymyxin-B-sulfat                       | >50                    | 38,66                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 53,81                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 56,19                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 77,73                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 79,87                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 86,83                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 116,91                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 123,91                         |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 135,80                         |
| Nystatin                                 | >50                    | 146,47                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 174,56                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 203,09                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 205,16                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 221,85                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Methylcobalamin                          | >50                    | 223,94                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 226,56                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 239,43                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 261,09                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 351,02                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka            | >50                    | 412,47                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 425,47                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 458,04                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 554,65                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 620,76                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 643,62                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 747,24                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 883,55                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 970,60                         |
| Fructose                                 | >50                    | 1043,37                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Estriol  | 12298706         | 20878     | 40       | 20121106   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21390     | 55       | 1511155    |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21390SI   | 60       | 1511155    |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21391     | 60       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21392     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21393     | 60       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21394     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21395     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21399     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21400     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21401     | 20       | 20130821   |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21404     | 20       | 20130821   |
| Euro OTC  | Estriol  | 1507026          | 21848     | 60       | 0000010671 |
| Euro OTC  | Estriol  | 1507026          | 21848SI   | 60       | 0000010671 |
| Euro OTC  | Estriol  | 1509042          | 21939     | 60       | 20151009*  |
| Euro OTC  | Estriol  | 1509042          | 21939SI   | 60       | 20151009*  |
| Euro OTC  | Estriol  | 1703044          | 23181     | 40       | 20170502*  |
| Fagron    | Estriol  | 11J13-N07        | 21255     | 40       | 1412180    |
| Fagron    | Estriol  | 16D15-B03-322957 | 22889     | 40       | 20160711   |
| Fagron    | Estriol  | 16D15-B03-322957 | 22889SI   | 40       | 20160711   |
| Fagron    | Estriol  | 16I19-B01-331468 | 23172     | 40       | 20170301   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 855 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 276 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1628 Spektren von 43 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Estriol  | 161382           | 22633                | 40       |
| Caelo     | Estriol  | 2010002          | 25400                | 40       |
| Caelo     | Estriol  | 22003580         | 26715                | 39       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1310002-01       | 21292                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1606044          | 22711                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1610035          | 22850                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1710022          | 23731                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1710030          | 23733                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1803011          | 24073                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1903035          | 24604                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2002010          | 25107                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2007001          | 25237                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2103007          | 25610                | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2107006          | 25706                | 50       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2111005          | 25884                | 50       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2302018          | 26660                | 40       |
| Fagron    | Estriol  | 22H12-B05-224456 | 26455                | 40       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21391SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21392SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21394SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21395SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21399SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21400SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21401SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Estriol  | 13256001         | 21404SI <sup>†</sup> | 20       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Estriol  | 161382           | 22633SI              | 40       |
| Caelo     | Estriol  | 2010002          | 25400SI              | 40       |
| Caelo     | Estriol  | 22003580         | 26715SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1606044          | 22711SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1610035          | 22850SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1703044          | 23181SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1710022          | 23731SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1710030          | 23733SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1803011          | 24073SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 1903035          | 24604SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2002010          | 25107SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2007001          | 25237SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2103007          | 25610SI              | 40       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2107006          | 25706SI              | 50       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2111005          | 25884SI              | 50       |
| Euro OTC  | Estriol  | 2302018          | 26660SI              | 40       |
| Fagron    | Estriol  | 16I19-B01-331468 | 23172SI <sup>†</sup> | 30       |
| Fagron    | Estriol  | 22H12-B05-224456 | 26455SI              | 39       |

- 172615 Spektren aus insgesamt 3447 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 591 Spektren von 283 *Apo-Ident*-Kunden aus 190 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 172 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz | Charge            | Spektren |
|-------------------------|----------|-------------------|----------|
|                         | Estriol  | 22003680002       | 1        |
|                         | Estriol  | 23A30-B01-227260  | 1        |
| AHD                     | Estriol  | 16I19-B01-331466  | 1        |
| apomix                  | Estriol  | 14077904          | 1        |
| Apotheke am Luisenho... | Estriol  | 20000085004       | 2        |
| Audor Pharma            | Estriol  |                   | 16       |
| Audor Pharma            | Estriol  | 2002010-01        | 1        |
| Audor Pharma            | Estriol  | AP20780041010218E | 1        |
| Audor Pharma            | Estriol  | AP20780041020218E | 3        |
| Audor Pharma            | Estriol  | APL000036940E     | 1        |
| Audor Pharma            | Estriol  | APL00036940E      | 2        |
| Audor Pharma            | Estriol  | APL00037293       | 1        |
| Audor Pharma            | Estriol  | APL00037293E      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Aufor/AHD               | Estriol         |                  | 1               |
| Bayer Pharma GmbH / ... | Estriol         | 15297804         | 1               |
| Bombastus               | Estriol         | 5128             | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 10053206         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 10H30-N06        | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 11254402         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 11254410         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 11254412         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 12032503         | 4               |
| Caelo                   | Estriol         | 12032504         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 12032507         | 5               |
| Caelo                   | Estriol         | 12298702         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 12298704         | 6               |
| Caelo                   | Estriol         | 12298706         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 12298707         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 12H06N02         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 12H06-N02        | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 13256001         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 13256004         | 9               |
| Caelo                   | Estriol         | 14077901         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 14077903         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 14077904         | 9               |
| Caelo                   | Estriol         | 1409018-01       | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 14272101         | 3               |
| Caelo                   | Estriol         | 14272104         | 5               |
| Caelo                   | Estriol         | 1477904          | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 14j20-b07        | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 15008902         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 15028901         | 4               |
| Caelo                   | Estriol         | 15028904         | 8               |
| Caelo                   | Estriol         | 15028905         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 15297804         | 17              |
| Caelo                   | Estriol         | 15297805         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 16/19-B01-331467 | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 16053404         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 16053405         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 16053408         | 5               |
| Caelo                   | Estriol         | 16053409         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 16138204         | 4               |
| Caelo                   | Estriol         | 16317701         | 5               |
| Caelo                   | Estriol         | 16317702         | 6               |
| Caelo                   | Estriol         | 16317703         | 4               |
| Caelo                   | Estriol         | 17042014B        | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 1710030-01       | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133703         | 2               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133704         | 9               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133705         | 3               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133706         | 21              |
| Caelo                   | Estriol         | 17133709         | 6               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133710         | 8               |
| Caelo                   | Estriol         | 17133711         | 6               |
| Caelo                   | Estriol         | 1713373          | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 1733706          | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 17348701         | 17              |
| Caelo                   | Estriol         | 17348702         | 9               |
| Caelo                   | Estriol         | 17348706         | 10              |
| Caelo                   | Estriol         | 17348707         | 8               |
| Caelo                   | Estriol         | 18041811         | 1               |
| Caelo                   | Estriol         | 18247101         | 4               |
| Caelo                   | Estriol         | 19035606         | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Estriol  | 19035607         | 10       |
| Caelo                   | Estriol  | 19035609         | 2        |
| Caelo                   | Estriol  | 200000085004     | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 20000085004      | 17       |
| Caelo                   | Estriol  | 20000085005      | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 20000085006      | 6        |
| Caelo                   | Estriol  | 20G10-F06        | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 20G10-F06-372934 | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 24031501         | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 27061303         | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | 9071801          | 1        |
| Caelo                   | Estriol  | L00047276        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estriol  | 20000085004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estriol  | 20000085006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estriol  | 19035607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estriol  | 20000085006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Estriol  | 20000085006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 15028901         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 15028904         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 17133704         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 17348701         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 19035607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 19035609         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 20000085004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 20000085006      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Estriol  | 21001836002      | 1        |
| Caesar § Lorenz GmbH    | Estriol  | 12298712         | 1        |
| Caesar&Loretz,AHC, 1... | Estriol  | 15297804         | 1        |
| Cealo/ Sanacorp         | Estriol  | 17133706         | 2        |
| Cealo/GEHE              | Estriol  | 17348702         | 1        |
| Ensbona/ Sanacorp       | Estriol  | 16053405         | 1        |
| EuRho                   | Estriol  | 1710030-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1201020-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1310002-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1403011-01       | 2        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1409018-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 15028904         | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1507026-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1509042-01       | 3        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1606044-01       | 14       |
| Euro OTC                | Estriol  | 1610035-01       | 5        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1703044-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 170344-01        | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1710030-01       | 3        |
| Euro OTC                | Estriol  | 17133706         | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1803011-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 1903035-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2002010-01       | 1        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2007001-01       | 5        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2010002-01       | 3        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2010002-03       | 3        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2103007-01       | 7        |
| Euro OTC                | Estriol  | 2107006-01       | 2        |
| Euro/Phönix             | Estriol  | 1509042-01       | 1        |
| Fagron                  | Estriol  |                  | 2        |
| Fagron                  | Estriol  | 11D13-N11        | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | 11J13-N07        | 3        |
| Fagron                  | Estriol  | 12A26-N02        | 2        |
| Fagron                  | Estriol  | 12F08-N06        | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | 12H06-N02        | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Estriol         | 12H06-No2         | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 12K07-N15         | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 13C15-N04         | 4               |
| Fagron           | Estriol         | 13D19-N02         | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 13H28-N01         | 4               |
| Fagron           | Estriol         | 14B06-B11-291563  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 14b06b11291565    | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 14B06-B11-291565  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 14B06-B11-294565  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 14E13-B01-294033  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 14E13-B01-294034  | 3               |
| Fagron           | Estriol         | 15297804          | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 15A15-B07-312064  | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 15A15-B07-314241  | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-332862  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-336394  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-340536  | 3               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-3430535 | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-348555  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16/19-B01-351346  | 3               |
| Fagron           | Estriol         | 1619B01351346     | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 1629-b01-3363964  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16D15-B03-323016  | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 16D15-B03-323017  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01         | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-331466  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-331467  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-331468  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-332862  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-340535  | 2               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-348555  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I19-B01-351346  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 16I9-B01          | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 19C28-B01         | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 19C28-B01-361787  | 3               |
| Fagron           | Estriol         | 20F16-F02         | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20F16-F02-372831  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20f16-f02-372833  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06         | 5               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-3729304 | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372933  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20g10-f06-372934  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20g10-F06-372934  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372934  | 14              |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372936  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372958  | 18              |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-379234  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372935  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372958  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 21B26-F01         | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 21B26-F01-378475  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 21B26-F01-379597  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 21B26-F01-380778  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 22A10-F03-381434  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 22H12-B06         | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 22H12-B06-222365  | 3               |
| Fagron           | Estriol         | 22H12-B06-222366  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 23A30-B01-227262  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372934  | 1               |
| Fagron           | Estriol         | 20G10-F06-372934  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Fagron                  | Estriol  | 700194-0001      | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | 81100490         | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | 86200800         | 3        |
| Fagron                  | Estriol  | F02-3728302      | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | F06_3729508      | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | F06-3729303      | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | F06-3729304      | 3        |
| Fagron                  | Estriol  | F06-372933       | 1        |
| Fagron                  | Estriol  | F06-3729508      | 2        |
| Fagron                  | Estriol  | L00047276        | 11       |
| fargon                  | Estriol  | 12a26-n02        | 1        |
| Fiebig                  | Estriol  | 17133711         | 2        |
| Fischar/Gehe            | Estriol  | 14H29-B02-298072 | 3        |
| Gehe 30.12.14           | Estriol  | 14B06-B11-291563 | 1        |
| Gehe                    | Estriol  | 16053405         | 1        |
| Gehe                    | Estriol  | 17348701         | 2        |
| Geilenkirchen           | Estriol  | 17133706         | 1        |
| Geilenkirchen           | Estriol  | 17133710         | 1        |
| Geilenkirchen           | Estriol  | 17348701         | 1        |
| Haihang Industry        | Estriol  | 20130824         | 1        |
| Jenne                   | Estriol  | F06-3729508      | 1        |
| Kehr                    | Estriol  | 17133704         | 1        |
| Kehr                    | Estriol  | 18247101         | 1        |
| Noweda 19.05.2015       | Estriol  | 14272104         | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 11J13-No7        | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 12032504         | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 16I19-B01        | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 19C28-B01-361786 | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 20G10-F06        | 1        |
| Noweda                  | Estriol  | 20G10-F06-372933 | 2        |
| Noweda                  | Estriol  | 2103007          | 1        |
| NWM CHina               | Estriol  | ES150304         | 1        |
| Phoenix                 | Estriol  | 17348701         | 1        |
| Phoenix                 | Estriol  | 20G10-F06-372958 | 1        |
| Phoenix                 | Estriol  | 3032             | 1        |
| Phönix /euro            | Estriol  | 1803011-01       | 1        |
| Phönix                  | Estriol  | 16/19-B01331467  | 1        |
| Sanacorp                | Estriol  | 13256004         | 1        |
| Sanacorp                | Estriol  | 16317701         | 1        |
| Sanacorp                | Estriol  | 16317702         | 1        |
| Sanacorp                | Estriol  | 19035606         | 1        |
| Shandong Northwest M... | Estriol  | ETL160302        | 1        |
| Shandong Northwest M... | Estriol  | ETL160419        | 1        |
| VDL                     | Estriol  | 13256004         | 1        |

- 221 571 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 120 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estriol* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 855             | 0              | 148 276         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1628            | 0              | 172 615         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 582             | 9              | 221 571         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2982 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6314 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,4772 % (> 97,9695 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20878     | 21255              | 5,90                      | 178,76                          |
| 21255     | 21255              | 0,00                      | 177,64                          |
| 21390     | 21390              | 0,00                      | 195,57                          |
| 21391     | 21390              | 4,99                      | 196,14                          |
| 21392     | 21939              | 5,44                      | 193,99                          |
| 21393     | 21848              | 5,61                      | 194,82                          |
| 21394     | 21939              | 4,89                      | 192,35                          |
| 21395     | 21848              | 2,41                      | 197,43                          |
| 21399     | 21939              | 2,92                      | 174,44                          |
| 21400     | 21939              | 4,59                      | 178,21                          |
| 21401     | 21390              | 3,62                      | 198,01                          |
| 21404     | 21939              | 3,26                      | 167,68                          |
| 21848     | 21848              | 0,00                      | 197,43                          |
| 21939     | 21939              | 0,00                      | 177,59                          |
| 22889     | 23181              | 3,07                      | 149,88                          |
| 23172     | 21939              | 3,84                      | 158,91                          |
| 23181     | 23181              | 0,00                      | 152,41                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ethacridinlactat-Monohydrat</b>                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20750-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Ethacridini lactas monohydricus

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Ethacridinlactat-Monohydrat | 7     | 5     | 88    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumlactat-Pentahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 76,48                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12149507         | 20750     | 40       | 20120619           |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16273403         | 23247     | 40       | 20161122           |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737         | 26357     | 40       | 20220819*          |
| Euro OTC  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1206016-02       | 21636     | 60       | 20121019           |
| Euro OTC  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-02       | 22733     | 40       | 20150223           |
| Fagron    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13I24-N03        | 21265     | 40       | AR-15-FG-007011-02 |
| Fagron    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15A29-B02-306219 | 22500     | 40       | 20150205           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 172476           | 23671                | 40       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146           | 24355                | 40       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048         | 25203                | 40       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424012      | 25925                | 40       |
| Fagron    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21C17-B01-215098 | 26065                | 40       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 172476           | 23798                | 40       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424012      | 25925SI              | 10       |
| Caelo     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737         | 26357SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21C17-B01-215098 | 26065SI              | 10       |

- 173 963 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 409 Spektren von 252 *Apo-Ident*-Kunden aus 95 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 88 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|---------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| AHL                 | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141101           | 1        |
| Alliance Healthcare | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141234-04        | 1        |
| Anzag               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 111201           | 1        |
| Anzag               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601         | 1        |
| Bombastus           | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13/24-N03        | 1        |
| Bombastus           | Ethacridinlactat-Monohydrat | 14A15-B04-300493 | 1        |
| cae                 | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20004177003      | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 10288702         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 11J07-N05        | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1206016-03       | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12149507         | 3        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12268407         | 3        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141203401        | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-01       | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-02       | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-03       | 2        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141203404        | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-04       | 2        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15/214/R         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15177603         | 4        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15177608         | 2        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15177612         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15438003         | 6        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15438007         | 4        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15438009         | 2        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272401         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272406         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272408         | 3        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272410         | 3        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272412         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16272413         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 162734           | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16273403         | 8        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16273411         | 9        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1627412          | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17247605         | 14       |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17247606         | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332303         | 4        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332304         | 16       |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332312         | 4        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332314         | 11       |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332316         | 6        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1814607          | 1        |
| Caelo               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146004        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146005   | 6        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601    | 8        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314603    | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314605    | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314607    | 27       |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314608    | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002 | 8        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048004 | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20004177003 | 8        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424004 | 7        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424012 | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424013 | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424014 | 3        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737003 | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737008 | 1        |
| Caelo                     | Ethacridinlactat-Monohydrat | 7247805     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332304    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332314    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20004177003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332316    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332314    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146005   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20004177003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 21001424012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ethacridinlactat-Monohydrat | caelo       | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002 | 1        |
| Caleo/ Noweda             | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332312    | 1        |
| Chinosol/ Anzag           | Ethacridinlactat-Monohydrat | 2112A-02196 | 1        |
| Chinosol/ Anzag           | Ethacridinlactat-Monohydrat | 914E-02196  | 1        |
| Dermapharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 100201      | 1        |
| Dermapharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 111201      | 5        |
| Dermapharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 130201      | 8        |
| Dermapharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141101      | 11       |
| Dermopharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 130201      | 1        |
| Dermopharm                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141101      | 1        |
| E Plus                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332314    | 1        |
| Ebert & Jacobi 19...      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141101      | 2        |
| Ebert & Jacobi            | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15177608    | 1        |
| Euro OTC                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1206016-02  | 4        |
| Euro OTC                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1206016-03  | 6        |
| Euro OTC                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13/24-N03   | 1        |
| Euro OTC                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-01  | 5        |
| Euro OTC                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-02  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-03       | 13       |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141203404        | 2        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-04       | 4        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 15438007         | 1        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17332304         | 2        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1807013-01       | 9        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1807013-02       | 4        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002      | 1        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 2905007-01       | 1        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 2905007v-03      | 1        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | 2905007V-03      | 1        |
| Euro OTC                | Ethacridinlactat-Monohydrat | A201801002       | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 11/07-N05        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12/24-N04        | 2        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12324N03         | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12A02-N10        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12C30-N07        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12G02-N13        | 7        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12G02-N135-15    | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 12J24-N04        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13/24-N03        | 4        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13/24-N03        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13I24-N03        | 7        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13I24-N03        | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-04       | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 14A15-B04        | 2        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 14A15-B04-300493 | 6        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16273411         | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16e20-b11-322514 | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16E20-B11-322514 | 5        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16E20-B11-326633 | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 16E20-B11-328430 | 1        |
| Fagron                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 201205001        | 2        |
| Finze                   | Ethacridinlactat-Monohydrat | 90601            | 1        |
| Gehe amax               | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314607         | 1        |
| Gehe                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13I24-N03        | 1        |
| Gehe                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 141101           | 1        |
| Gehe                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-03       | 1        |
| Gehe                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17247605         | 2        |
| Gehe                    | Ethacridinlactat-Monohydrat | 22001737008      | 1        |
| Liaoyuang Silver Eag... | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-02       | 1        |
| Noweda                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 183146005        | 1        |
| Noweda                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314601         | 1        |
| Noweda                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 18314607         | 2        |
| Noweda                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002      | 2        |
| Noweda                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 3785846          | 1        |
| phoenix 18.11.2014      | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13/24-N03        | 1        |
| Phoenix                 | Ethacridinlactat-Monohydrat | 100201           | 1        |
| Phoenix                 | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-03       | 1        |
| Phönix                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 111201           | 1        |
| Phonix                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 13I24-N03        | 1        |
| Phönix                  | Ethacridinlactat-Monohydrat | 20001048002      | 1        |
| Rezepturlager - Verl... | Ethacridinlactat-Monohydrat | 121/15           | 1        |
| Rezepturlager - Verl... | Ethacridinlactat-Monohydrat | 220/17           | 1        |
| Sanacorp HST            | Ethacridinlactat-Monohydrat | 17247605         | 1        |
| Sanacorp/EuRho          | Ethacridinlactat-Monohydrat | 1412034-03       | 1        |

- 221 753 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 47 215 Chargen von 719 weiteren Substan-



zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethacridinlactat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 280             | 0              | 173 963         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 403             | 6              | 221 753         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,5330 % (> 97,7995 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20750     | 21265              | 6,11                      | 148,27                          |
| 21265     | 21265              | 0,00                      | 146,54                          |
| 21636     | 21265              | 8,41                      | 149,88                          |
| 22500     | 21265              | 11,17                     | 147,59                          |
| 22733     | 21265              | 12,74                     | 146,47                          |
| 23247     | 21265              | 11,91                     | 148,14                          |
| 26357     | 26357              | 0,00                      | 157,86                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ethinylestradiol</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20950-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ethinylestradiol; Aethinylestradiolum; Ethinylestradiolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ethinylestradiol        | 6     | 1     | 19    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Estradiolbenzoat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiol-Hemihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estradiolvalerat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Estriol              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolon    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 107,47                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ethinylestradiol | 13I09-N04 | 20950     | 40       | 1402058    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-296049 | 21705     | 55       | 1507109    |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-296049 | 21705SI   | 56       | 1507109    |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-310270 | 21916     | 60       | 20140708   |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-310270 | 21916SI   | 60       | 20140708   |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-310270 | 21958     | 60       | 20140708   |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-355721 | 24584     | 40       | 20180810   |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 19J11-F01-367137 | 25045     | 40       | 2007191    |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 22A18-F02-382202 | 26327     | 40       | 20220429   |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 22A18-F02-382202 | 26327SI   | 40       | 20220429   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 491 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 640 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 193 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Ethinylestradiol | 16B17-B01-329904 | 23075                | 40       |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14E15-B03-310270 | 21958SI <sup>†</sup> | 43       |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 16B17-B01-329904 | 23075SI              | 30       |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-355721 | 24584SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 19J11-F01-367137 | 25045SI <sup>†</sup> | 40       |

- 174 050 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Ethinylestradiol | 18E25-B01-0001   | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 12D19-N04        | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 1367138          | 2        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 13G03-N04        | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 13I09-N04        | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 14e15b03296049   | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 16B17-B01        | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 16B17-B01-320666 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 16B17-B01-333326 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01        | 2        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-351832 | 2        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-352721 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-353920 | 3        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 18E25-B01-355721 | 4        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 19J11-F01-367137 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 19J11-F01-367138 | 5        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 19J11-F01-373282 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 22A18-F02-382202 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 22A18-F02-382202 | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 84100720         | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | 8561175          | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | F01-3671308      | 1        |
| Fagron    | Ethinylestradiol | UN803HA          | 1        |

- 222 127 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 285 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethinylestradiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 491             | 0              | 148 640         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 193             | 0              | 174 050         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 35              | 0              | 222 127         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7780 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8912 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 82,8571 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20950     | 20950              | 0,00                      | 171,24                          |
| 21705     | 21705              | 0,00                      | 206,24                          |
| 21916     | 21705              | 9,64                      | 188,14                          |
| 21958     | 21705              | 8,46                      | 191,24                          |
| 24584     | 20950              | 40,39                     | 158,27                          |
| 25045     | 25045              | 0,00                      | 214,28                          |
| 26327     | 20950              | 30,40                     | 168,74                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ethosuximid**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 24100-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Ethosuximid; Ethosuximidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ethosuximid             | 2     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 73,59                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückföhrbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz    | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-------------|--------|-----------|----------|------------|
| Katwijk Ch... | Ethosuximid | 451717 | 24100     | 40       | 20180509   |
| Katwijk Ch... | Ethosuximid | 451645 | 24101     | 40       | 1807457    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 051 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant         | Substanz    | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-------------------|-------------|--------|-----------|----------|
| Katwijk Chemie BV | Ethosuximid | 451644 | 24102     | 40       |

- 174203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethosuximid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 80              | 0              | 149 051         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 24100            | 24101                     | 31,79                            | 118,86                                 |
| 24101            | 24101                     | 0,00                             | 120,66                                 |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Ethylhydrogenfumarat-Calcium                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21532-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras; Calcii ethylhydrogenofumaras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 5     | 1     | 4     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Griseofulvin | 77,55                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1310029-01 | 21562     | 60       | 20131126   |
| Euro OTC  | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1306012-01 | 21641     | 60       | 1505456    |
| Euro OTC  | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1510005    | 21938     | 60       | 20151030*  |
| Euro OTC  | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 2001042    | 25132     | 40       | 20200331*  |
| Fagron    | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 13B25-N08  | 21532     | 60       | 1411090    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1601011 | 22294     | 60       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|--------------|------------------------------|------------|----------|
| Euro OTC     | Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 1510005-01 | 12       |
| Lab.Offichem | Ethylhydrogenfumarat-Calcium |            | 3        |

- 222 147 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| Typ B | 0              | 60              | 0              | 174 183         |
| Typ C | 0              | 15              | 0              | 222 147         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21532     | 21532             | 0,00                      | 107,28                          |
| 21562     | 21641             | 23,32                     | 199,35                          |
| 21641     | 21641             | 0,00                      | 197,25                          |
| 21938     | 21938             | 0,00                      | 147,76                          |
| 25132     | 25132             | 0,00                      | 150,61                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fampridin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20902-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Fampridin; 4-Aminopyridin; Fampridinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fampridin               | 9     | 5     | 45    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Amifampridin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 153,96                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Fampridin | 16276001 | 22881     | 40       | 20161024   |
| Caelo     | Fampridin | 16276001 | 22905     | 40       | 20161024   |
| Caelo     | Fampridin | 16276001 | 23074     | 40       | 20161024   |
| Caelo     | Fampridin | 16276001 | 23237     | 40       | 20161024   |
| Caelo     | Fampridin | 190675   | 24724     | 40       | 20190506*  |
| Caelo     | Fampridin | 180219   | 24756     | 40       | 20180214*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Fampridin | 180219           | 24756SI   | 40       | 20180214*          |
| Caelo     | Fampridin | 20003524         | 25559     | 40       | 20201126*          |
| Caelo     | Fampridin | 20003524         | 25559SI   | 40       | 20201126*          |
| Fagron    | Fampridin | 13G26-N06        | 20902     | 40       | 1402686            |
| Fagron    | Fampridin | 14D11-B06-293750 | 21541     | 60       | 20140113           |
| Fagron    | Fampridin | 16D11-B07-318220 | 22491     | 40       | AR-16-FG-011566-01 |
| Fagron    | Fampridin | 16E25-B03-324097 | 22894     | 40       | 20160609           |
| Fagron    | Fampridin | 16E25-B03-324097 | 22945     | 40       | 20160609           |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02-349165 | 24439     | 40       | 20180103           |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02-349165 | 24439SI   | 40       | 20180103           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 660 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 471 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 435 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Fampridin | 172170           | 23653     | 40       |
| Caelo     | Fampridin | 19000755         | 25197     | 40       |
| Caelo     | Fampridin | 22001045         | 26119     | 40       |
| Fagron    | Fampridin | 19G24-B02-363769 | 24823     | 40       |
| Fagron    | Fampridin | 22I21-B07-223809 | 26385     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Fampridin | 190675           | 24724SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Fampridin | 19000755         | 25197SI              | 40       |
| Caelo     | Fampridin | 22001045         | 26119SI              | 40       |
| Fagron    | Fampridin | 16E25-B03-324097 | 22894SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Fampridin | 19G24-B02-363769 | 24823SI              | 35       |
| Fagron    | Fampridin | 22I21-B07-223809 | 26385SI              | 40       |

- 173 808 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 78 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
|                           | Fampridin | 353033           | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 15350001         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 15350002         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 16276001         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 16276002         | 3        |
| Caelo                     | Fampridin | 17217002         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 17217003         | 2        |
| Caelo                     | Fampridin | 17217004         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 17217005         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 18021901         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 18021903         | 2        |
| Caelo                     | Fampridin | 18021907         | 3        |
| Caelo                     | Fampridin | 19000755005      | 2        |
| Caelo                     | Fampridin | 19000755007      | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 19067501         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 19067504         | 1        |
| Caelo                     | Fampridin | 24111801         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Fampridin | 22001045001      | 2        |
| Fagron                    | Fampridin | 13C07-B02-289395 | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 14D11-B06-296110 | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 14D11-B40-301641 | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 14D11-B40-304961 | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 16/19-Bo4-330727 | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 16D11-B07        | 1        |
| Fagron                    | Fampridin | 17/19-B01        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge                      | Spektren |
|-----------|-----------|-----------------------------|----------|
| Fagron    | Fampridin | 17/19-B01-339467            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 17D19-B01-333745            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 17K20_B02_344609            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02                   | 4        |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02-344609            | 2        |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02-349165            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 17K20-B02-349165/0000254876 | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 18121801                    | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 18H01-B08                   | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 19G24-B02                   | 4        |
| Fagron    | Fampridin | 19G24-B02-363768            | 5        |
| Fagron    | Fampridin | 19g24-b02-363769            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 19G24-B02-363770            | 9        |
| Fagron    | Fampridin | 20D06-F07-370084            | 2        |
| Fagron    | Fampridin | 20D06-F07-370086            | 2        |
| Fagron    | Fampridin | 22C25-B07-215458            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 22C25-B07-215459            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 22k17-b03-226121            | 1        |
| Fagron    | Fampridin | 254876                      | 1        |
| Inresa    | Fampridin | 220825                      | 1        |
| Inresa    | Fampridin | 236761                      | 1        |
| Noweda    | Fampridin | 17K20-B02-349165            | 1        |
| PHÖNIX    | Fampridin | 20210217-2                  | 1        |

- 222 084 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 261 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 660             | 0              | 148 471         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 435             | 0              | 173 808         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 77              | 1              | 222 084         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0909 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6207 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,7179 % (> 94,8718 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20902     | 20902              | 0,00                      | 271,79                          |
| 21541     | 20902              | 7,40                      | 274,35                          |
| 22491     | 22491              | 0,00                      | 294,17                          |
| 22881     | 20902              | 33,46                     | 273,98                          |
| 22894     | 22491              | 7,59                      | 291,20                          |
| 22905     | 20902              | 31,26                     | 274,59                          |
| 22945     | 22491              | 11,86                     | 289,21                          |
| 23074     | 20902              | 35,24                     | 273,13                          |
| 23237     | 22491              | 36,38                     | 272,71                          |
| 24439     | 22491              | 7,93                      | 294,39                          |
| 24724     | 24724              | 0,00                      | 270,45                          |
| 24756     | 24756              | 0,00                      | 271,37                          |
| 25559     | 25559              | 0,00                      | 259,06                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Finasterid**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20955-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Finasterid; Finasteridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Finasterid              | 7     | 10    | 29    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat         | 115,43                 | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | >50                    | 164,97                         |
| Carbomere                  | >50                    | 173,21                         |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 360,57                         |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 363,88                         |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 787,82                         |
| Tobramycinsulfat           | >50                    | 1043,07                        |
| Neomycinsulfat             | >50                    | 1320,19                        |
| Zinkgluconat               | >50                    | 1664,93                        |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 2100,10                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Finasterid | 1403016-01 | 21626     | 60       | 1506004    |
| Euro OTC  | Finasterid | 1403016-02 | 21750     | 60       | 20140505   |
| Euro OTC  | Finasterid | 1403016-02 | 21750SI   | 51       | 20140505   |
| Euro OTC  | Finasterid | 1605020    | 22565     | 40       | 20160613*  |
| Euro OTC  | Finasterid | 1605020    | 22565SI   | 40       | 20160613*  |
| Euro OTC  | Finasterid | 1610012    | 22856     | 40       | 20161116*  |
| Euro OTC  | Finasterid | 1610012    | 22856SI   | 33       | 20161116*  |
| Euro OTC  | Finasterid | 2101024    | 25527     | 40       | 20210217*  |
| Euro OTC  | Finasterid | 2101024    | 25527SI   | 34       | 20210217*  |
| Fagron    | Finasterid | 13103-N01  | 20955     | 40       | 1411272    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Finasterid | 14A16-B40-295980 | 21742     | 60       | 20140317   |
| Fagron    | Finasterid | 14A16-B40-295980 | 21742SI   | 45       | 20140317   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 543 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 588 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 830 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Finasterid | 1704004          | 23151     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 1804010          | 24129     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 1809019          | 24342     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2003027          | 25355     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2111004          | 25913     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2210013          | 26421     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2210015          | 26438     | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2301045          | 26576     | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 15J15-B02-320084 | 22594     | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 22B14-B09-217630 | 26078     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Finasterid | 1804010          | 24129SI   | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 1809019          | 24342SI   | 31       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2003027          | 25355SI   | 39       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2111004          | 25913SI   | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2210013          | 26421SI   | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2210015          | 26438SI   | 40       |
| Euro OTC  | Finasterid | 2301045          | 26576SI   | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 15J15-B02-320084 | 22594SI   | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 15J15-B02-320084 | 22595     | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 15J15-B02-320084 | 22595SI   | 40       |
| Fagron    | Finasterid | 22B14-B09-217630 | 26078SI   | 40       |

- 173 413 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 49 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Caelo     | Finasterid | 17112-B07-340606 | 1        |
| Caelo     | Finasterid | 1809019-01       | 1        |
| Crystal   | Finasterid | 141100801        | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1403016-02       | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1411008-01       | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1605020-01       | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1610012-01       | 2        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1704004-01       | 5        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1804010-01       | 2        |
| Euro OTC  | Finasterid | 1809019-01       | 2        |
| Euro OTC  | Finasterid | 18090919-01      | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | 20B11-F03-373005 | 1        |
| Euro OTC  | Finasterid | C1012/116010     | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 14111305         | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 14L23-B02-306981 | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 15I01-B03        | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 15I01-B03-314476 | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 17011303         | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 17112-B07-340606 | 4        |
| Fagron    | Finasterid | 17112-B07-355068 | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 17112-B07-356321 | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 18041810         | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 18L13-B05-356321 | 2        |
| Fagron    | Finasterid | 19041707         | 1        |
| Fagron    | Finasterid | 19D10-B01-362337 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Finasterid | 20181101         | 1        |
| Fagron                  | Finasterid | 20190301         | 1        |
| Fagron                  | Finasterid | 20190702         | 1        |
| Fagron                  | Finasterid | 20B11-F03-373005 | 1        |
| Fagron                  | Finasterid | 20J01-F05-374980 | 1        |
| Fagron                  | Finasterid | 22B14-B09-217630 | 2        |
| FRagron                 | Finasterid | 13I03-N01        | 2        |
| Phoenix                 | Finasterid | 1804010-01       | 1        |
| Shandong Northwest M... | Finasterid | FNA160604        | 1        |

- 222 113 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 277 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Finasterid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 543             | 0              | 148 588         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 830             | 0              | 173 413         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 49              | 0              | 222 113         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8950 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2771 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 87,7551 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20955     | 20955                  | 0,00                         | 186,35                             |
| 21626     | 21626                  | 0,00                         | 177,98                             |
| 21742     | 21626                  | 24,67                        | 177,31                             |
| 21750     | 21626                  | 20,59                        | 176,40                             |
| 22565     | 22565                  | 0,00                         | 181,32                             |
| 22856     | 22856                  | 0,00                         | 184,21                             |
| 25527     | 25527                  | 0,00                         | 187,21                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fluocinolonacetonid</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21031-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid; Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinoloni acetonidum; Fluocinolonum acetonatum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fluocinolonacetonid     | 6     | 3     | 40    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Triamcinolonacetonid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Triamcinolonacetonid | 59,52                  | 36,51                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Betamethason         | >50                    | 65,70                          |
| Dexamethason         | >50                    | 73,91                          |
| Methylprednisolon    | >50                    | 82,43                          |
| Tyrothricin          | >50                    | 87,41                          |
| Prednisolon          | >50                    | 87,53                          |
| Gramicidin           | >50                    | 153,42                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Fluocinololacetoneid | 12035003         | 21756     | 60       | 20120321   |
| Caelo     | Fluocinololacetoneid | 12035003         | 21756SI   | 48       | 20120321   |
| Caelo     | Fluocinololacetoneid | 162281           | 22637     | 40       | 20160907*  |
| Caelo     | Fluocinololacetoneid | 162281           | 22637SI   | 30       | 20160907*  |
| Euro OTC  | Fluocinololacetoneid | 2804013E-01      | 21031     | 60       | 1404008    |
| Euro OTC  | Fluocinololacetoneid | 2804013E-01      | 21077     | 60       | 20121206   |
| Euro OTC  | Fluocinololacetoneid | 2804013E-01      | 21822     | 60       | 20121206   |
| Euro OTC  | Fluocinololacetoneid | 2804013E-01      | 21822SI   | 60       | 20121206   |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 14L19-B04-307101 | 22267     | 45       | 20150219   |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 14L19-B04-307101 | 22267SI   | 45       | 20150219   |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 14L19-B04-307101 | 23080     | 40       | 20150219   |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 17F14-B08-350105 | 24700     | 40       | 20171221   |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 20K03-F03-375403 | 25750     | 40       | 2111539    |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 20K03-F03-375403 | 25750SI   | 40       | 2111539    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 668 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinololacetoneid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 463 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierungsspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 378 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinololacetoneid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Fluocinololacetoneid | 172130           | 23674     | 40       |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 21K03-B06-217656 | 26069     | 40       |
| Fagron    | Fluocinololacetoneid | 22D11-B02-221847 | 26325     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Fluocinolonacetonid | 172130           | 23674SI              | 12       |
| Euro OTC  | Fluocinolonacetonid | 2804013E-01      | 21823                | 60       |
| Euro OTC  | Fluocinolonacetonid | 2804013E-01      | 21823SI              | 46       |
| Fagron    | Fluocinolonacetonid | 14L19-B04-307101 | 23080SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Fluocinolonacetonid | 17F14-B08-350105 | 24700SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Fluocinolonacetonid | 21K03-B06-217656 | 26069SI              | 40       |
| Fagron    | Fluocinolonacetonid | 22D11-B02-221847 | 26325SI              | 40       |

- 173 865 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 61 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz            | Charge              | Spektren |
|------------------------|---------------------|---------------------|----------|
|                        | Fluocinolonacetonid | 22D11-B02-221848    | 1        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 12035003            | 1        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 16228108            | 2        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 18073203            | 1        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 18073206            | 1        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 18073303            | 2        |
| Caelo                  | Fluocinolonacetonid | 2804013V-03         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden | Fluocinolonacetonid | 18073301            | 1        |
| Eurho                  | Fluocinolonacetonid | 1408022-04          | 1        |
| Euro OTC               | Fluocinolonacetonid | 1408022-02          | 4        |
| Euro OTC               | Fluocinolonacetonid | 1408022-03          | 1        |
| Euro OTC               | Fluocinolonacetonid | 2804013E-01         | 1        |
| Fagro/Noweda           | Fluocinolonacetonid | 15K06-B02-336730    | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 1(18I19-B05-363303) | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 13E22-N10           | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 13L30B35295489      | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 13L30-B35-295489    | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 14I19-b04           | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 14L19-B04           | 4        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 14L19-B04-317248    | 2        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 14L19-B04-615699    | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 15K06-B02           | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 15k06-b02-326488    | 1        |
| Fagron                 | Fluocinolonacetonid | 15k06-b02-332955    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge           | Spektren |
|--------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 15K06-B02-336730 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 17f14-b08-346965 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 17F14-B08-346965 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 17F14-B08-350106 | 3        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18/19-B05-359031 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18/19-B05-365691 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18/19-B05-370559 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18I19B05-358085  | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18I19-B05-358085 | 2        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18I19-B05-363303 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 18I19-B05-365691 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 2151nm1b0091723  | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 2151NM1B0091723  | 2        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 21H13-B18-213858 | 2        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 21K03-B06        | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | 22D11-B02-221848 | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | B05-3590301      | 1        |
| Fagron                   | Fluocinolonacetonid | B05-3633003      | 1        |
| Fargon/Kehr              | Fluocinolonacetonid | 14L-19-B04       | 1        |
| Fargon/Noweda            | Fluocinolonacetonid | 13L13-B35        | 1        |
| Gehe                     | Fluocinolonacetonid | 18/19-B05        | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft... | Fluocinolonacetonid | 14L19-B04-321003 | 1        |
| Kehr                     | Fluocinolonacetonid | 17F14-B08-346965 | 1        |

- 222 101 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 263 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluocinolonacetonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 668             | 0              | 148 463         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 378             | 0              | 173 865         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 61              | 0              | 222 101         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1018 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,4127 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 90,1639 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21031     | 21031              | 0,00                      | 62,81                           |
| 21077     | 21031              | 4,35                      | 63,71                           |
| 21756     | 21031              | 22,43                     | 62,70                           |
| 21822     | 21031              | 19,54                     | 64,34                           |
| 22267     | 21031              | 17,64                     | 62,59                           |
| 22637     | 22637              | 0,00                      | 119,16                          |
| 23080     | 21031              | 20,19                     | 59,52                           |
| 24700     | 21031              | 11,28                     | 59,95                           |
| 25750     | 25750              | 0,00                      | 114,14                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Folsäure-Hydrat</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20370-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Folsäure-Hydrat; Acidum folicum hydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Folsäure-Hydrat         | 7     | 4     | 16    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Citronensäure-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 94,37                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1401005-01 | 21288     | 40       | 20140131   |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1508024    | 21891     | 60       | 20150902*  |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1604036    | 22554     | 40       | 20160429*  |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1611009    | 22868     | 40       | 20161201*  |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1911019    | 25072     | 40       | 20191216*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Folsäure-Hydrat | 12G17-N05        | 20767     | 40       | 20120727   |
| Fagron    | Folsäure-Hydrat | 16C03-B06-322513 | 23081     | 40       | 20160411   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1608030 | 22818     | 40       |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 1903033 | 24608     | 40       |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 2006021 | 25272     | 40       |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 2201042 | 25964     | 40       |
| Euro OTC  | Folsäure-Hydrat | 2201042 | 25964SI   | 10       |

- 174 073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant  | Substanz        | Charge     | Spektren |
|------------|-----------------|------------|----------|
| EuRho      | Folsäure-Hydrat | 1911019-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1307041-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1401005-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1604036-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1608030-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1611009-01 | 5        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1611009-02 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1611009-04 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1903033-01 | 2        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 1911019-01 | 2        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 2006021-01 | 1        |
| Euro OTC   | Folsäure-Hydrat | 2201042-01 | 1        |
| Fagron     | Folsäure-Hydrat | 13A11-N01  | 1        |
| Fagron     | Folsäure-Hydrat | 13G16-N02  | 4        |
| Fagron     | Folsäure-Hydrat | 14H05-B03  | 1        |
| Fagron     | Folsäure-Hydrat | 16C03-B06  | 1        |
| Fagron     | Folsäure-Hydrat | UT11110182 | 1        |
| Farmalabor | Folsäure-Hydrat | P1701610   | 1        |

- 222 135 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 291 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Folsäure-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 27              | 0              | 222 135         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 77,7778 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20767     | 22554              | 4,69                      | 116,73                          |
| 21288     | 22554              | 4,53                      | 115,97                          |
| 21891     | 21891              | 0,00                      | 113,80                          |
| 22554     | 22554              | 0,00                      | 113,72                          |
| 22868     | 22868              | 0,00                      | 113,27                          |
| 23081     | 22554              | 4,51                      | 111,12                          |
| 25072     | 25072              | 0,00                      | 115,97                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fructose</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20074-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Fructose; Fructosum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fructose                | 7     | 19    | 278   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fructose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lactose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Saccharose         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Xylose             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat               | 62,48                  | 40,82                          |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumhyaluronat                | >50                    | 33,88                          |
| Calciumglycerophosphat           | >50                    | 35,68                          |
| Riboflavin                       | >50                    | 39,90                          |
| Colistinsulfat                   | >50                    | 41,28                          |
| Amphotericin B                   | >50                    | 49,36                          |
| Bacitracin                       | >50                    | 56,67                          |
| Tosylchloramid-Natrium           | >50                    | 56,69                          |
| Calciumpantothenat               | >50                    | 63,64                          |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | >50                    | 64,56                          |
| Reisstärke                       | >50                    | 65,55                          |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | >50                    | 67,16                          |
| Weizenstärke                     | >50                    | 68,87                          |
| Nystatin                         | >50                    | 74,94                          |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Selenhefe                                | >50                    | 78,80                          |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 80,29                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 81,26                          |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 82,40                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 87,26                          |
| Maisstärke                               | >50                    | 90,38                          |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 99,12                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 99,34                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 100,66                         |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 107,03                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 110,55                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 113,85                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 158,36                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 166,02                         |
| Estriol                                  | >50                    | 168,92                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Fructose | 160667           | 22481     | 60       | 20160425*  |
| Caelo     | Fructose | 15084311         | 22490     | 40       | 20150316   |
| Euro OTC  | Fructose | 1212015-01       | 21281     | 40       | 20130111   |
| Euro OTC  | Fructose | 1509037          | 21934     | 60       | 20151027*  |
| Euro OTC  | Fructose | 1512009          | 22292     | 60       | 20160113*  |
| Euro OTC  | Fructose | 1701049          | 22986     | 40       | 20170213*  |
| Fagron    | Fructose | 16H05-B01-326259 | 23018     | 40       | 20160926   |
| Fagron    | Fructose | 16H05-B01-326259 | 23082     | 40       | 20160926   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 841 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Fructose | 15271213         | 22583     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 171439           | 23422     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 182916           | 24364     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 191699           | 24739     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 21000686007      | 25931     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1604024          | 22547     | 41       |
| Euro OTC  | Fructose | 1607030          | 22693     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1705002          | 23391     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1710034          | 23901     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1803040          | 24087     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1811018          | 24486     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1906017          | 24792     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 1910020          | 24978     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 2006019          | 25298     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 2102008          | 25602     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 2203030          | 26037     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 2212011          | 26516     | 40       |
| Euro OTC  | Fructose | 2309017          | 26996     | 40       |
| Fagron    | Fructose | 19C19-B02-361846 | 25057     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 171439           | 23673     | 40       |
| Caelo     | Fructose | 21000686007      | 25931SI   | 10       |
| Euro OTC  | Fructose | 2203030          | 26037SI   | 10       |
| Euro OTC  | Fructose | 2212011          | 26516SI   | 20       |

- 173 402 Spektren aus insgesamt 3448 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1209 Spektren von 305 *Apo-Ident*-Kunden aus 283 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 278 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
|                         | Fructose | 2006019-02       | 1        |
|                         | Fructose | 22003150003      | 4        |
|                         | Fructose | 22003150007      | 1        |
|                         | Fructose | 22003150016      | 1        |
|                         | Fructose | 2200315003       | 1        |
|                         | Fructose | 2203030-01       | 1        |
|                         | Fructose | 2212011-01       | 3        |
|                         | Fructose | FS2P00251808-S02 | 1        |
| Alliance Health 13.0... | Fructose | 13C25-N03        | 1        |
| Alliance health         | Fructose | 14E01-B04-293505 | 2        |
| Alliance health         | Fructose | 14K17-B99-300913 | 3        |
| Alliance                | Fructose | 22003150002      | 2        |
| Anzag                   | Fructose | 18291602         | 1        |
| apo-ident               | Fructose | 1607030-01       | 2        |
| Beiersdorf              | Fructose | 14096208         | 1        |
| Bombastus               | Fructose | 1710034-01       | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 10051401         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 10071201         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 10087516         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 10381011         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 104H20           | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 1081501          | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 11071201         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 1114A03394       | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 11258611         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 11258614         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 11258627         | 3        |
| Caelo                   | Fructose | 11258628         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 11I07-N06        | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 12132301         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 12132305         | 5        |
| Caelo                   | Fructose | 12132309         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 12132310         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 12132313         | 5        |
| Caelo                   | Fructose | 12132314         | 5        |
| Caelo                   | Fructose | 12132317         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 12132320         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 12132322         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 12132325         | 3        |
| Caelo                   | Fructose | 121e29-n08       | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 123456           | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 1234567          | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 12H01-N03        | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 13041802         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 1309213394       | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 13098902         | 3        |
| Caelo                   | Fructose | 13098904         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 13098906         | 4        |
| Caelo                   | Fructose | 13098909         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 13098911         | 1        |
| Caelo                   | Fructose | 13098913         | 4        |
| Caelo                   | Fructose | 13098914         | 2        |
| Caelo                   | Fructose | 13098915         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Caelo     | Fructose | 13098917         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 13098918         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 13098922         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 130998922        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 13111705         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 13A28-N01        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 13E27-N07        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096201         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 14096202         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096203         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096205         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 14096207         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096208         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 14096210         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096211         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14096219         | 4        |
| Caelo     | Fructose | 14096223         | 5        |
| Caelo     | Fructose | 14096224         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 14305201         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14305203         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 14305204         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14305206         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 14E01-B04-297098 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1503045-01       | 2        |
| Caelo     | Fructose | 15049703         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 15084301         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 15084305         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 15084308         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 15084311         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 15084312         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 1509037-01       | 2        |
| Caelo     | Fructose | 152711201        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 15271201         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 15271205         | 7        |
| Caelo     | Fructose | 15271208         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 15271209         | 4        |
| Caelo     | Fructose | 15271213         | 6        |
| Caelo     | Fructose | 15271214         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 15271215         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 15A16-B07        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 15A16-B07-305241 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1604024-01       | 1        |
| Caelo     | Fructose | 16066101         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 16066103         | 6        |
| Caelo     | Fructose | 16066106         | 20       |
| Caelo     | Fructose | 16066107         | 9        |
| Caelo     | Fructose | 1607030-01       | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1610033-01       | 2        |
| Caelo     | Fructose | 16283910         | 7        |
| Caelo     | Fructose | 17007701         | 5        |
| Caelo     | Fructose | 17007702         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17007706         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17007707         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 17007708         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1701034-01       | 1        |
| Caelo     | Fructose | 170104901        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1705002-01       | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1710034-01       | 3        |
| Caelo     | Fructose | 17143902         | 12       |
| Caelo     | Fructose | 1714390210087516 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Fructose | 17143903           | 2        |
| Caelo     | Fructose | 17143904           | 10       |
| Caelo     | Fructose | 17346404           | 29       |
| Caelo     | Fructose | 17346405           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17346405P-180831-1 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17346405P-190325-2 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17346405P-190718-1 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17346406           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 17346411           | 2        |
| Caelo     | Fructose | 18021501           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1803040-01         | 4        |
| Caelo     | Fructose | 18061801           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18062005           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18082002           | 9        |
| Caelo     | Fructose | 18082005           | 38       |
| Caelo     | Fructose | 18082006           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18082011           | 4        |
| Caelo     | Fructose | 18082012           | 4        |
| Caelo     | Fructose | 1811018-01         | 1        |
| Caelo     | Fructose | 1829102            | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18291602           | 40       |
| Caelo     | Fructose | 18291603           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18291603P-191223-2 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18291605           | 2        |
| Caelo     | Fructose | 18291609           | 7        |
| Caelo     | Fructose | 18291611P-200319-9 | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18291612           | 2        |
| Caelo     | Fructose | 18291613           | 5        |
| Caelo     | Fructose | 18291614           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 18291620           | 2        |
| Caelo     | Fructose | 1906017-01         | 7        |
| Caelo     | Fructose | 1910020-01         | 2        |
| Caelo     | Fructose | 191699005          | 1        |
| Caelo     | Fructose | 19169903           | 13       |
| Caelo     | Fructose | 19169904           | 8        |
| Caelo     | Fructose | 19169905           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 192965002          | 7        |
| Caelo     | Fructose | 192965008          | 15       |
| Caelo     | Fructose | 192965009          | 1        |
| Caelo     | Fructose | 20003599001        | 2        |
| Caelo     | Fructose | 20003599011        | 5        |
| Caelo     | Fructose | 20003599012        | 6        |
| Caelo     | Fructose | 20081402           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 21000686003        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 21000686007        | 5        |
| Caelo     | Fructose | 21000686009        | 2        |
| Caelo     | Fructose | 21000686015        | 4        |
| Caelo     | Fructose | 21000686016        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 21000686018        | 2        |
| Caelo     | Fructose | 21000686020        | 2        |
| Caelo     | Fructose | 21000686022        | 4        |
| Caelo     | Fructose | 21000686024        | 8        |
| Caelo     | Fructose | 2102008-02         | 3        |
| Caelo     | Fructose | 21051303           | 1        |
| Caelo     | Fructose | 2117E-03394        | 1        |
| Caelo     | Fructose | 22003150002        | 4        |
| Caelo     | Fructose | 22003150003        | 3        |
| Caelo     | Fructose | 22003150007        | 4        |
| Caelo     | Fructose | 220425C            | 1        |
| Caelo     | Fructose | 23021708           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz | Charge      | Spektren |
|---------------------------|----------|-------------|----------|
| Caelo                     | Fructose | 31031401    | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 31101810    | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 3313U-03394 | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 5061503     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 5081701     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 7051304     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 7111401     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 716090F     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 9031504     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 9061804     | 1        |
| Caelo                     | Fructose | 92965008    | 1        |
| Caesar & Loretz / Gehe    | Fructose | 18082012    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 19169904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18291605    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18291613    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 20003599012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18291602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18291609    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Fructose | 18291602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 21000686027 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Fructose | 20003599011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Fructose | 21000686022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18082012    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 20003599001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 18291602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Fructose | 19169904    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 16283910    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18082005    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18082011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18291602    | 24       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18291609    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18291613    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 18307407    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 191699008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 19169903    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 19169904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 19169905    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 192965002   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 192965008   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 20003599001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 20003599011 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 20003599012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686007 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686020 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 21000686024 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 22003150003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Fructose | 22003150007 | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Fructose | 18291602    | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Fructose | 18082002    | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Fructose | 19169904    | 1        |
| Caesar&Loretz/Noweda      | Fructose | 18082005    | 1        |
| Ebert & Jacobi 08.08.16   | Fructose | 1604024-01  | 1        |
| Eigen                     | Fructose | 122F21      | 1        |
| Eigen                     | Fructose | 127D21      | 1        |
| Eigen                     | Fructose | 128I20      | 1        |
| Eigenherstellung Defektur | Fructose | 5082101     | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Eigenherstellung | Fructose        | 112K21        | 1               |
| EuRho / Fiebig   | Fructose        | 1910020-01    | 1               |
| EuRho/Alliance   | Fructose        | 2006019-01    | 2               |
| Eurho/Gehe       | Fructose        | 190601701     | 1               |
| EuRho/Noweda     | Fructose        | 1604024-01    | 1               |
| EuRho            | Fructose        | 1503045-01    | 1               |
| EuRho            | Fructose        | 1509037-01    | 4               |
| EuRho            | Fructose        | 1705002-01    | 2               |
| EuRho            | Fructose        | 171003401     | 2               |
| EuRho            | Fructose        | 1803040-01    | 1               |
| EuRho            | Fructose        | 2006019-19    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1201017-01    | 2               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1205022-01    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1209010-01    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 121201-01pzn  | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1212015-01    | 2               |
| Euro OTC         | Fructose        | 12E29-N08     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1307022-01    | 4               |
| Euro OTC         | Fructose        | 140100401     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1401004-01    | 4               |
| Euro OTC         | Fructose        | 141000901     | 2               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1410009-01    | 6               |
| Euro OTC         | Fructose        | 148890        | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1503045-01    | 7               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1509037-01    | 7               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1512009-01    | 9               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1604024-01    | 4               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1607030-01    | 16              |
| Euro OTC         | Fructose        | 1610033       | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1610033-01    | 12              |
| Euro OTC         | Fructose        | 1701049-01    | 14              |
| Euro OTC         | Fructose        | 170500201     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1705002-01    | 10              |
| Euro OTC         | Fructose        | 171003401     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1710034-01    | 33              |
| Euro OTC         | Fructose        | 180304001     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1803040-01    | 34              |
| Euro OTC         | Fructose        | 1803040-012   | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1803040-02    | 3               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1803040-03    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1803040-1     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 18082002      | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 181018-01     | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1811018       | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1811018-01    | 38              |
| Euro OTC         | Fructose        | 19006017-01   | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 1906017-01    | 28              |
| Euro OTC         | Fructose        | 1910020-01    | 22              |
| Euro OTC         | Fructose        | 2006019-01    | 18              |
| Euro OTC         | Fructose        | 2102008-002   | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 2102008-01    | 13              |
| Euro OTC         | Fructose        | 2102008-02    | 6               |
| Euro OTC         | Fructose        | 2203030_01    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 220303001     | 3               |
| Euro OTC         | Fructose        | 2203030-01    | 15              |
| Euro OTC         | Fructose        | 2212011-02    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 252207-4204   | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | 2731          | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | AD15190330    | 1               |
| Euro OTC         | Fructose        | AD16C91215    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant    | Substanz | Charge           | Spektren |
|--------------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC     | Fructose | FS2P00251707-304 | 1        |
| Euro OTC     | Fructose | FS2P00251802-122 | 1        |
| euro//Noweda | Fructose | 1509037-01       | 1        |
| euro//Noweda | Fructose | 1710034-01       | 1        |
| Euro/Gehe    | Fructose | 1604024-01       | 1        |
| Euro/Gehe    | Fructose | 1607030-01       | 1        |
| Euro/Krieger | Fructose | 1906017-01       | 2        |
| Euro/Noweda  | Fructose | 1610033-01       | 2        |
| euroct/gehe  | Fructose | 1212015-01       | 1        |
| Europh/Ph    | Fructose | 1906017-01       | 1        |
| Europh/Ph    | Fructose | 1910020-01       | 2        |
| Fagron       | Fructose | 1107-N06         | 1        |
| Fagron       | Fructose | 1170             | 1        |
| Fagron       | Fructose | 12A26-N04        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 12E29-N08        | 3        |
| Fagron       | Fructose | 12H01-N03        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 12H01-N03        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 12K28-N06        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 13098906         | 1        |
| Fagron       | Fructose | 1312A-03394      | 1        |
| Fagron       | Fructose | 13A28-N01        | 10       |
| Fagron       | Fructose | 13C25-N03        | 3        |
| Fagron       | Fructose | 13E27-n07        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 13E27-N07        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 13J18-B06        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 13J18-B06-286894 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 13J18B06286896   | 1        |
| Fagron       | Fructose | 13J18-B06-286899 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 13J18-B06-292061 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 14E01-B04        | 3        |
| Fagron       | Fructose | 14E01-B04-29350  | 1        |
| Fagron       | Fructose | 14E01-B04-293505 | 6        |
| Fagron       | Fructose | 14E01B04293506   | 1        |
| Fagron       | Fructose | 14E01-B04-297098 | 2        |
| Fagron       | Fructose | 14E1-B04-293506  | 1        |
| Fagron       | Fructose | 14k17-B99        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 14K17-B99        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 14K17-B99-300913 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15/21-B01        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15/21-B01-312700 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15/21-B01-323021 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 1521-B01-323021  | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15A16-B07        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15A16-B07-303124 | 2        |
| Fagron       | Fructose | 15A16-B07-305241 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15A16-B07-308950 | 3        |
| Fagron       | Fructose | 15I21-B01        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15I21-B01-323020 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 15I21-B01-323021 | 5        |
| Fagron       | Fructose | 15I21-B01-312701 | 2        |
| Fagron       | Fructose | 15I21-B01-323021 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 16H05-B01        | 2        |
| Fagron       | Fructose | 16H05-B01-326259 | 1        |
| Fagron       | Fructose | 16H05-B01-330164 | 3        |
| Fagron       | Fructose | 17007701         | 1        |
| Fagron       | Fructose | 1705002-01       | 1        |
| Fagron       | Fructose | 18082005         | 1        |
| Fagron       | Fructose | 181018-01        | 1        |
| Fagron       | Fructose | 1910020-01       | 1        |
| Fagron       | Fructose | 19C19-B02-361846 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant             | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------------------|----------|------------------|----------|
| Fagron                | Fructose | 3014Q-03394      | 1        |
| Fagron                | Fructose | 326259           | 1        |
| Fagron                | Fructose | 508Q-03394       | 1        |
| Fagron                | Fructose | 516Q-03394       | 1        |
| Fagron                | Fructose | 5217M-03394      | 1        |
| Fagron                | Fructose | 7K21-N12         | 1        |
| Fagron                | Fructose | FR1413072        | 1        |
| Fagron                | Fructose | FR1443072        | 8        |
| Fagron                | Fructose | FR1713142        | 2        |
| Fagron                | Fructose | K43537721        | 2        |
| Fargon                | Fructose | 14E01-B04-293506 | 2        |
| Fargon                | Fructose | 15I21-B01-312701 | 1        |
| Fiebig                | Fructose | 19169903         | 1        |
| Finteler Apotheke     | Fructose | 16283910         | 1        |
| fragon                | Fructose | FR1413072        | 1        |
| Gatt Koller           | Fructose | 1544/05141914    | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Fructose | 3156/0813        | 1        |
| GEHE 17.06.2014       | Fructose | 13098913         | 1        |
| Gehe                  | Fructose | 1607030-01       | 2        |
| Gehe                  | Fructose | 17346404         | 1        |
| GEHE                  | Fructose | 1803040-01       | 2        |
| Gehe                  | Fructose | 18082005         | 1        |
| Gehe                  | Fructose | 1906017-01       | 1        |
| Gehe                  | Fructose | 2006019-01       | 1        |
| gehe                  | Fructose | 210200802        | 1        |
| geibo                 | Fructose | 192965002        | 4        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 17007707         | 1        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 17143904         | 1        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 18082012         | 1        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 180822           | 1        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 18291613         | 7        |
| Geilenkirchen         | Fructose | 19169904         | 2        |
| Jenne                 | Fructose | 14A16-B07        | 1        |
| Jenne                 | Fructose | 15A16-B07        | 1        |
| JENNE                 | Fructose | 17L22-B02        | 2        |
| Lihn/Reformhaus       | Fructose | 713E-03394       | 2        |
| Nachprüfung           | Fructose | 1906017-01       | 1        |
| Noweda                | Fructose | 1205022-01       | 1        |
| Noweda                | Fructose | 16283910         | 1        |
| Noweda                | Fructose | 1710034-01       | 4        |
| Noweda                | Fructose | 17143902         | 1        |
| Noweda                | Fructose | 1906017-01       | 2        |
| Noweda                | Fructose | 1910020-01       | 2        |
| Noweda                | Fructose | 19169903         | 1        |
| Noweda                | Fructose | 20003599001      | 1        |
| Noweda                | Fructose | 2203030-02       | 1        |
| Noweda                | Fructose | FS2P00251808-502 | 1        |
| Phoenix 05.08.2014    | Fructose | FR1336122        | 3        |
| Phoenix 11.12.2018    | Fructose | 1803040-01       | 1        |
| Phoenix 17.11.19      | Fructose | 1803044-01       | 1        |
| Phoenix 22.12.14      | Fructose | 1307022-01       | 1        |
| Phoenix 22.12.14      | Fructose | 1401004-01       | 1        |
| Phoenix               | Fructose | 15I21-B01        | 1        |
| phoenix               | Fructose | 1906017-01       | 1        |
| Phoenix               | Fructose | 1906017-01       | 1        |
| Phönix                | Fructose | 18291602         | 1        |
| Phönix 17.05.2019     | Fructose | 1811018-01       | 2        |
| Phönix Euro           | Fructose | FS2P00251707-304 | 1        |
| Phönix                | Fructose | 12K28-N06        | 1        |
| PHÖNIX                | Fructose | 1710034-01       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| PHÖNIX    | Fructose | 17L22-B02-346104 | 1        |
| Sanacorp  | Fructose | 17346404         | 1        |
| SANACORP  | Fructose | 1811018-01       | 2        |
| Sanacorp  | Fructose | K43537721        | 1        |
| Synopharm | Fructose | 202A052          | 1        |

- 220 953 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 031 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fructose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 841             | 0              | 173 402         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1208            | 1              | 220 953         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2866 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,9173 % (> 99,6691 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21281     | 22481                  | 11,24                        | 94,79                              |
| 21934     | 21934                  | 0,00                         | 91,06                              |
| 22292     | 22292                  | 0,00                         | 91,05                              |
| 22481     | 22481                  | 0,00                         | 92,36                              |
| 22490     | 22292                  | 5,23                         | 92,17                              |
| 22986     | 22986                  | 0,00                         | 90,42                              |
| 23018     | 22292                  | 5,73                         | 91,77                              |
| 23082     | 22481                  | 7,09                         | 92,19                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Furosemid</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20944-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Furosemid               | 6     | 3     | 27    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 157,19                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Furosemid | 13A22-N08        | 20944     | 40       | 1401379    |
| Fagron    | Furosemid | 14K10-B02-301746 | 21819     | 60       | 20141215   |
| Fagron    | Furosemid | 17D06-B01-338982 | 23940     | 40       | 20170626   |
| Fagron    | Furosemid | 19I27-F04-366906 | 25044     | 40       | 20191218   |
| Fagron    | Furosemid | 22L05-B06-225369 | 26607     | 40       | 20230104   |
| Fagron    | Furosemid | 22L05-B06-225369 | 26607SI   | 20       | 20230104   |
| Fagron    | Furosemid | 23G05-B14-230372 | 26977     | 40       | 20230830   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 148851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Furosemid | 16B15-B06-322860 | 23083                | 40       |
| Fagron    | Furosemid | 20G10-F10-373076 | 25442                | 40       |
| Fagron    | Furosemid | 21K30-B02-221074 | 26168                | 40       |
| Fagron    | Furosemid | 16B15-B06-322860 | 23084                | 40       |
| Fagron    | Furosemid | 21K30-B02-221074 | 26168SI              | 20       |
| Fagron    | Furosemid | 23G05-B14-230372 | 26977SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 67 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant               | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------|
|                         | Furosemid | 20G10-F10-374131  | 2        |
| Alliance Healthcare/... | Furosemid | 12/13-N06         | 1        |
| Caelo                   | Furosemid | 16B15-B06         | 1        |
| Caelo                   | Furosemid | 20G10-F10-374131  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 1095H2RI          | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 11K21-N26         | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 12A18-N03         | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 12I13-No6         | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 13A22-N08         | 4        |
| Fagron                  | Furosemid | 13E28-B40         | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 13E28-B40-289433  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 13E28-B40-295538  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 14K10-B02-301746  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 15L10B02316506    | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 15L10-B02-316506  | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 16/26-B04-329253  | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 17d06-b01-335672  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 17D06-B01-335672  | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 17D06-B01-338982  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 18C27-B02         | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 18C27-B02-348148  | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 19I27-F04-366906  | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | -20200004         | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10         | 5        |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10-3730706 | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10373076   | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10-373076  | 14       |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10-373079  | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | 20G10-F10-374131  | 3        |
| Fagron                  | Furosemid | AM20216066        | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | F10-3730706       | 1        |
| Fagron                  | Furosemid | FRD-2B-202004     | 2        |
| Fagron                  | Furosemid | FUR-1A-192016     | 1        |
| IPCA/Noweda             | Furosemid | 11D29-N08         | 1        |
| Phoenix                 | Furosemid | 17D06-B01-338982  | 1        |
| Sanacorp                | Furosemid | FUR-1A-192016     | 1        |

- 222 095 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 277 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Furosemid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 67              | 0              | 222 095         |



Die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,0448 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20944     | 20944              | 0,00                      | 377,43                          |
| 21819     | 20944              | 11,08                     | 373,71                          |
| 23940     | 20944              | 9,98                      | 375,89                          |
| 25044     | 20944              | 4,38                      | 381,88                          |
| 26607     | 20944              | 8,11                      | 384,95                          |
| 26977     | 20944              | 8,65                      | 387,37                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Fusidinsäure</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20780-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum; Acidum fusidinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Fusidinsäure            | 4     | 3     | 35    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 100,14                 | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Povidon                                 | >50                    | 80,57                          |
| Povidon-Iod                             | >50                    | 99,77                          |
| Progesteron                             | >50                    | 117,74                         |
| Spironolacton                           | >50                    | 121,66                         |
| Testosteronpropionat                    | >50                    | 177,09                         |
| Ubidecarenon                            | >50                    | 223,95                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Fusidinsäure | 12G04-N01        | 20780     | 40       | 1401162    |
| Fagron    | Fusidinsäure | 13L13-B01-289513 | 21733     | 60       | 20140113   |
| Fagron    | Fusidinsäure | 14E01-B08-299791 | 21897     | 60       | 20140605   |
| Fagron    | Fusidinsäure | 20J21-F02-375395 | 25493     | 40       | 2104173    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Fusidinsäure | 15I10-B02-322112 | 23069     | 40       |
| Fagron    | Fusidinsäure | 17J06-B02-343675 | 23943     | 40       |
| Fagron    | Fusidinsäure | 22E23-B03-220268 | 26296     | 40       |
| Fagron    | Fusidinsäure | 22E23-B03-220268 | 26296SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 52 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz     | Charge               | Spektren |
|----------------|--------------|----------------------|----------|
|                | Fusidinsäure | 21K17-B02-216070     | 1        |
| Caelo          | Fusidinsäure | 21E12-F08-378510     | 1        |
| Ebert 24.08.16 | Fusidinsäure | 1510-B02_319452      | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 1119I-03682          | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 116E-03682           | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 12B23-N03            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 12G04-No1            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 13A07-N10            | 2        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 13H19-N05            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 13L13-B01            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 13L13-B01-289513     | 3        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 13L13-B01-289514     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 14E01-B08-299791     | 3        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15/10-b02            | 2        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15/10-B02-314192     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15/10-B02-319452     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 1510-B02_319231      | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15I10-B02            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15I10B02-319231      | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 15I10-B02-326182     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 17G06-B99-337953     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 17J06-B02-343677     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 17J06-B02-345542     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 17J06-B02-345885     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 17J06-B02-355108     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 20J21-F01-375395     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 20J21-F02-375395     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 20J21-F02-375397     | 2        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 21E12-F08            | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 21E12-F08-378510     | 2        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 21H13-B05-213845     | 3        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 21H13-B05-213845     | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 21K17-B02-216069     | 3        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 318A-03682           | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | 4113U-07034          | 1        |
| Fagron         | Fusidinsäure | FS655                | 1        |
| Noweda         | Fusidinsäure | 17J06-B02-349947     | 1        |
| Phoenix/Cealo  | Fusidinsäure | 701714-0003/0918A-07 | 1        |
| Phönix         | Fusidinsäure | F03-3691901          | 1        |
| Tagron         | Fusidinsäure | 17J06-B02-355108     | 1        |

- 222 110 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 270 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| Typ B | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| Typ C | 0              | 52              | 0              | 222 110         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 88,4615 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20780     | 20780              | 0,00                      | 121,42                          |
| 21733     | 20780              | 7,12                      | 123,34                          |
| 21897     | 20780              | 32,26                     | 121,41                          |
| 25493     | 25493              | 0,00                      | 126,68                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Gabapentin</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005490-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Gabapentin; Gabapentinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Gabapentin              | 3     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Tranexamsäure | 81,42                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant  | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|------------|------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron     | Gabapentin | 21G13-B17-215252 | 26079     | 40       | 20220329   |
| Hikal Ltd. | Gabapentin | G71010620/077    | 25833     | 50       | 2203054    |
| Hikal Ltd. | Gabapentin | B71010621/105    | 25898     | 50       | 20211111   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 991 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant     | Substanz   | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|---------------|------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron        | Gabapentin | 22H02-B04-228420 | 26614                | 40       |
| MEDICHEM S.A. | Gabapentin | A-180101         | 25837                | 50       |
| Fagron        | Gabapentin | 21G13-B17-215252 | 26079SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron        | Gabapentin | 22H02-B04-228420 | 26614SI              | 20       |
| Hikal Ltd.    | Gabapentin | G71010620/077    | 25833SI <sup>†</sup> | 10       |
| Hikal Ltd.    | Gabapentin | B71010621/105    | 25898SI <sup>†</sup> | 10       |
| MEDICHEM S.A. | Gabapentin | A-180101         | 25837SI              | 10       |

- 174063 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge            | Spektren |
|-----------|------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Gabapentin | 21G13-B17-2152502 | 1        |

- 222161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gabapentin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 140             | 0              | 148 991         |
| Typ B | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| Typ C | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25833     | 25833              | 0,00                      | 145,39                          |
| 25898     | 25833              | 15,69                     | 152,76                          |
| 26079     | 25833              | 16,70                     | 152,33                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Galactose</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20326-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Galactose; Galactosum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Galactose               | 3     | 2     | 27    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Galactose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lactose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 68,14                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Galactose | 13I13-B40-287993 | 21762     | 60       | AR-15-FG-008936-01 |
| Fagron    | Galactose | 14H05-B09-310972 | 22259     | 60       | 20140818           |
| Fagron    | Galactose | 18F14-B02-355816 | 25179     | 40       | 20181212           |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Galactose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Galactose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Galactose | 15G13-B04-320810 | 23106     | 40       |
| Fagron    | Galactose | 19G12-F50-373175 | 25443     | 40       |
| Fagron    | Galactose | 15G13-B04-320810 | 23595     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Galactose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------|-----------|------------------|----------|
| Applichem         | Galactose | 2L009814         | 1        |
| Fagron            | Galactose | 16G22-B01-329906 | 1        |
| Falcento          | Galactose | 10440003         | 1        |
| Falcento          | Galactose | 12223PF4         | 2        |
| Falcento          | Galactose | 1223PF4          | 3        |
| Falcento          | Galactose | 122PF4           | 1        |
| Falcento          | Galactose | 13223PF4         | 1        |
| Falcento          | Galactose | 2014             | 1        |
| Falcento          | Galactose | 2223PF4          | 3        |
| Falcento          | Galactose | 222PF4           | 1        |
| Falcento          | Galactose | 233619PF5        | 1        |
| falcento          | Galactose | 322619PF5        | 1        |
| Falcento          | Galactose | 48223PF2         | 1        |
| Falcento          | Galactose | 5223PF4          | 3        |
| Falcento          | Galactose | 72619PF7         | 1        |
| Falcento          | Galactose | 82619PF64743/16  | 1        |
| Falcento          | Galactose | 82619PF7         | 1        |
| Falcento          | Galactose | 92619PF64744/16  | 1        |
| inalco            | Galactose | 212619PF5        | 1        |
| inalco            | Galactose | 32619PF8         | 1        |
| inalco            | Galactose | 42619PF4         | 1        |
| Phönix 04.03.2014 | Galactose |                  | 1        |
| Phönix            | Galactose | 39223PF3         | 1        |
| Unisan            | Galactose | 382619PF5        | 1        |
| Unisan            | Galactose | 432619PF5        | 1        |
| Unisan            | Galactose | 442619PF5        | 1        |
| vwr chemicals     | Galactose | 1F012304         | 1        |
| VWR               | Galactose | 9Y013597         | 5        |

- 222 123 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 280 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Galactose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 39              | 0              | 222 123         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 84,6154 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21762     | 21762              | 0,00                      | 189,61                          |
| 22259     | 21762              | 18,54                     | 175,53                          |
| 25179     | 21762              | 15,19                     | 183,02                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Gelatine, weiß</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20206-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba; Gelatine

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Gelatine, weiß          | 3     | 3     | 31    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 42,38                  | 32,26                          |
| Cyanocobalamin                           | 74,79                  | 36,98                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 22,78                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 23,60                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 44,10                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 55,89                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 58,24                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 70,27                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 75,01                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 80,21                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 92,61                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 93,60                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 101,85                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 103,77                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 108,08                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 111,78                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 127,11                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 133,96                         |
| Estriol                                  | >50                    | 142,41                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 151,60                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 160,78                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 164,22                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 170,24                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 194,87                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 238,39                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 243,51                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 317,60                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 324,06                         |
| Fructose                                 | >50                    | 327,66                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Gelatine, weiß | 11334025 | 20898     | 40       | 20111214           |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 15320504 | 22499     | 40       | AR-16-FG-014461-01 |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 15320504 | 22582     | 45       | AR-16-FG-011564-01 |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 20000813 | 25289     | 40       | 20200417*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 165 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 966 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Gelatine, weiß | 172772   | 23792     | 40       |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 154419   | 23793     | 40       |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 23002360 | 26943     | 40       |
| Caelo     | Gelatine, weiß | 23002360 | 26943SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz       | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 11019308    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 11334020    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 11334025    | 4        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 12354401    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 12354507    | 3        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 14130901    | 2        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 14130912    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 15084801    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 15084806    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 15320502    | 2        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 15441902    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 1544191916  | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 15441922    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 17277207    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 17277210    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 190907004   | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 19090702    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 19090706    | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 20003763004 | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 20003763006 | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 20003763009 | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 4110I-01578 | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 8031701     | 1        |
| Caelo                   | Gelatine, weiß | 8051811     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Gelatine, weiß | 20003763002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Gelatine, weiß | 190907004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Gelatine, weiß | 17277208    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Gelatine, weiß | 17277213    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Gelatine, weiß | 190907001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Gelatine, weiß | 190907002   | 3        |
| canea Pharma/noweda     | Gelatine, weiß | GR1617      | 1        |
| EuRho / 20              | Gelatine, weiß | 1106021-01  | 1        |
| Euro OTC                | Gelatine, weiß | 1106021-01  | 2        |
| ROHA                    | Gelatine, weiß | 140110      | 1        |

- 222 118 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 277 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren



Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gelatine, weiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 165             | 0              | 148 966         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 44              | 0              | 222 118         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,3636 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 86,3636 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20898     | 22582              | 9,11                      | 96,09                           |
| 22499     | 22499              | 0,00                      | 94,69                           |
| 22582     | 22582              | 0,00                      | 91,52                           |
| 25289     | 25289              | 0,00                      | 98,49                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Gentamicinsulfat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20640-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Gentamicinsulfat        | 17    | 8     | 344   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                  | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| Neomycinsulfat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tobramycinsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 46,81                  | –                              |
| Polymyxin-B-sulfat         | 48,81                  | –                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | 51,79                  | 32,74                          |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 36,82                          |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 62,26                          |
| Neomycinsulfat             | >50                    | 73,47                          |
| Zinkgluconat               | >50                    | 102,96                         |
| Carbomere                  | >50                    | 104,72                         |
| Tobramycinsulfat           | >50                    | 164,03                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 266,14                         |
| Finasterid                 | >50                    | 1047,39                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205003         | 21580     | 60       | 20130723           |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14353504         | 22604     | 40       | 20150119           |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 192564           | 25201     | 40       | 20191218*          |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 192564           | 25201SI   | 40       | 20191218*          |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 20003226         | 25638     | 40       | 20201029*          |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 20003226         | 25638SI   | 40       | 20201029*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1305047-01       | 21081     | 30       | 20130919           |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1305047-03       | 21582     | 60       | 1411076            |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1305047-03       | 21697     | 45       | AR-15-FG-012403-01 |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1506016          | 21837     | 60       | 0000010321         |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1610036          | 22857     | 40       | 20161124*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1610036-01       | 23782     | 40       | 1804343            |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1711025          | 23882     | 40       | 20171206*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1711025          | 23882SI   | 40       | 20171206*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1907036          | 24866     | 40       | 20190823*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2003058          | 25252     | 40       | 20200603*          |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2003058          | 25252SI   | 40       | 20200603*          |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12B21-N02        | 20661     | 40       | 1411075            |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13I19-B05-286565 | 21578     | 60       | 20121214           |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294848 | 21684     | 60       | 20140616           |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16B29-B01-328731 | 23210     | 40       | 20160411           |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462 | 25180     | 40       | 20190805           |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462 | 25180SI   | 40       | 20190805           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1015 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 148 116 Spektren aus insgesamt 2732 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 870 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 170996           | 23335                | 40       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 183001           | 24357                | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1604054          | 22568                | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1808013          | 24300                | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2107013          | 25825                | 50       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2203032          | 26083                | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2210010          | 26434                | 40       |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 22C17-B10-218675 | 26181                | 40       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205003         | 21580SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 183001           | 24357SI              | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1506016          | 21837SI <sup>†</sup> | 60       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1808013          | 24300SI              | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 1907036          | 24866SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2107013          | 25825SI              | 50       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2203032          | 26083SI              | 50       |
| Euro OTC  | Gentamicinsulfat | 2210010          | 26434SI              | 40       |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13I19-B05-286565 | 21578SI <sup>†</sup> | 60       |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294848 | 21684SI <sup>†</sup> | 60       |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 22C17-B10-218675 | 26181SI              | 40       |

- 173373 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2385 Spektren von 903 *Apo-Ident*-Kunden aus 370 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 342 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant                | Substanz         | Charge            | Spektren |
|--------------------------|------------------|-------------------|----------|
|                          | Gentamicinsulfat | 1610038-01        | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 2107013-02        | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22000754003       | 5        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22000754006       | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22000754012       | 2        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22000754013       | 4        |
|                          | Gentamicinsulfat | 2203032-01        | 2        |
|                          | Gentamicinsulfat | 2210010-01        | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22C17-B010-223074 | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22C17-B10         | 1        |
|                          | Gentamicinsulfat | 22c17-b10-223074  | 1        |
| AHD /Pharmachem Pöckneck | Gentamicinsulfat | 1506016-02        | 1        |
| AHD 29.10.14 EK6,12      | Gentamicinsulfat | 13205004          | 1        |
| AHD Lamotte GmbH         | Gentamicinsulfat | 1604054-02        | 1        |
| AHD                      | Gentamicinsulfat | 13205005          | 2        |
| AHD                      | Gentamicinsulfat | 22000754013       | 1        |
| ALH                      | Gentamicinsulfat | 15258813          | 1        |
| ALH                      | Gentamicinsulfat | 15258816          | 1        |
| Alliance Healtcare       | Gentamicinsulfat | 2003058-01        | 3        |
| Alliance Healthcare      | Gentamicinsulfat | 12G04-N16         | 1        |
| Anzag                    | Gentamicinsulfat | 12146602          | 1        |
| Anzag                    | Gentamicinsulfat | 1305047-03        | 1        |
| Anzag                    | Gentamicinsulfat | 1407024-01        | 1        |
| Anzag                    | Gentamicinsulfat | 17K16-B09-343323  | 1        |
| Apo Ident/ Noweda        | Gentamicinsulfat | 1711025           | 1        |
| Apotheke                 | Gentamicinsulfat | 2003058-02        | 2        |
| Audor Pharma             | Gentamicinsulfat | 1604054-01        | 1        |
| Bombastus                | Gentamicinsulfat | 1205021-01        | 1        |
| Bombastus                | Gentamicinsulfat | 13024-N05         | 1        |
| Bombastus                | Gentamicinsulfat | 17358616          | 1        |
| Bombastus                | Gentamicinsulfat | 700175            | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat |                   | 3        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 10(18300112)      | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 100017814         | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1106016-01        | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1106016-03        | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 11113303          | 2        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 11113304          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 11113308          | 4        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 115258818         | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12011801          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1205021-01        | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1205021-02        | 2        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12146602          | 7        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12146604          | 6        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12146605          | 4        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12146611          | 11       |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12146612          | 2        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12163204          | 4        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12163206          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12163207          | 3        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12163209          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12258813          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1260417           | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 12G04-N16         | 2        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 130205005         | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1305047-03        | 3        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 1305047-03(2ma1)  | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 13091207          | 1        |
| Caelo                    | Gentamicinsulfat | 13189602          | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189603         | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189606         | 6        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189607         | 11       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189608         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189611         | 10       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189612         | 13       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189613         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13189614         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205003         | 10       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205004         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205005         | 17       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205006         | 6        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13205007         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13D24-N05        | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 13I19-B05-286565 | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14081307         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1435303          | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 143533504        | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 143535           | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14353502         | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14353503         | 13       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14353504         | 12       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14353505         | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294841 | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14K28-B06-303636 | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 14K28-B06-303646 | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 150320G          | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1506016-01       | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1506016-02       | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15128818         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226501         | 20       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226502         | 15       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1522650217099604 | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226508         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226513         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226514         | 5        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226517         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15226518         | 9        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258802         | 14       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258803         | 17       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258805         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258808         | 10       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258809         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258810         | 18       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258813         | 14       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258815         | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258816         | 16       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258818         | 33       |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258819         | 6        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15258825         | 2        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1528802          | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1528818          | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 15B03-B07-309482 | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1604054-01       | 3        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1604054-02       | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1604054-03       | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 1610036-01       | 6        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 161003602        | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 16119302         | 1        |
| Caelo     | Gentamicinsulfat | 16b29-b01-328731 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>  | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|------------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 16B29-B01-328731     | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17081502             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1709601              | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099601             | 3               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099603             | 28              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099604             | 19              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099606             | 20              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099606-20180404Ma1 | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17099608             | 24              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1710I-01582          | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1711025              | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1711025-01           | 2               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1711025-02           | 4               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17332419             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358603             | 35              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358604             | 12              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358607             | 2               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358609             | 39              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358609P-180201-2   | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358610             | 10              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358616             | 37              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358618             | 13              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358619             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358623             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 17358909             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1800104              | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18041804             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 180801301            | 2               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1808013-01           | 2               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 183001001            | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 183001002            | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 183001004            | 20              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300103             | 7               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300104             | 26              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300108             | 12              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300109             | 38              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300112             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300112             | 28              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300113             | 27              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18300114             | 9               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18399104             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349026     | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18G06-B09-354797     | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 18Go6-351916         | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 190703601            | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 1907036-01           | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564002            | 29              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564003            | 19              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564004            | 2               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564008            | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564009            | 7               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 192564010            | 20              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 19256402             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 19300109             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 19300113             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 200004483010         | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 20004482002          | 21              |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 20004482004          | 4               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 20004483             | 1               |
| Caelo            | Gentamicinsulfat | 20004483001          | 29              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b>  | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|------------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 200044830014  | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483005   | 12              |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483006   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483007   | 13              |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483008   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483009   | 4               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483010   | 17              |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483011   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483012   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483013   | 4               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20004483014   | 18              |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2000448310    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2003058-02    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2004483009    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2004483014    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20161102-4    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 20170829/1    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2200075400    | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 22000754001   | 10              |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 22000754003   | 5               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 22000754006   | 7               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 23012015E     | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 2794          | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 31032014E     | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 3110806       | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 312012        | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 3265          | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 3714I-01582   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 4563125       | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 6082013C      | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 7011505       | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 73402189      | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | 8702          | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | B18-1955204   | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | FG1503073     | 1               |
| Caelo                     | Gentamicinsulfat | FG1603072     | 1               |
| Caeol/ Noweda             | Gentamicinsulfat | 15258803      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300113      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564010     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 17358603      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 183001004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 17358609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300109      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004482002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Gentamicinsulfat | 20004483010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Gentamicinsulfat | 20004483014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004482004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Gentamicinsulfat | 18300112      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Gentamicinsulfat | 192564010     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564010     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300104      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300113      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300104      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300114      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564008     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483005   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz         | Charge      | Spektren |
|---------------------------|------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Gentamicinsulfat | 192564003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Gentamicinsulfat | 183001004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300112    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300113    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 22000754003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 18300108    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 183001004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 192564010   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004482002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Gentamicinsulfat | 20004483014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 14353503    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17099604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358609    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358610    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358616    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358618    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 17358619    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 183001002   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 183001004   | 14       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300103    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300104    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300108    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300109    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300110    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300112    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300113    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 18300114    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564002   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564003   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564008   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564009   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 192564010   | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 19256410    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004482002 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004482004 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483001 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483005 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483007 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483009 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483010 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483012 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483013 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004483014 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 20004486010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 22000754001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 22000754003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 22000754006 | 5        |
| Caesar & Loretz           | Gentamicinsulfat | 17358603    | 1        |
| Caesar / Ebert            | Gentamicinsulfat | 15258818    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b>  | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| Caesar&Loretz GmbH,2... | Gentamicinsulfat | 15258802            | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 15226501            | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH      | Gentamicinsulfat | 1907036-01          | 1               |
| Caleo/ Noweda           | Gentamicinsulfat | 17099606            | 1               |
| Cealo / Anzag           | Gentamicinsulfat | 211108(20004483007) | 1               |
| Cealo                   | Gentamicinsulfat |                     | 1               |
| Celo/Jenne              | Gentamicinsulfat | 17099603            | 1               |
| CL/Gehe                 | Gentamicinsulfat | 17358616            | 1               |
| Delta Apotheke          | Gentamicinsulfat | 17358604            | 2               |
| Ebert & Jacobi          | Gentamicinsulfat | 1506016-01          | 1               |
| EuRho / Gehe            | Gentamicinsulfat | 2003058-02          | 2               |
| EuRho / Phönix          | Gentamicinsulfat | 1610036-02          | 1               |
| Eurho AHD 20.11.19 E... | Gentamicinsulfat | 1808013-02          | 1               |
| Eurho Phönix            | Gentamicinsulfat | 2107013-2           | 1               |
| EuRho/Gehe              | Gentamicinsulfat | 2003058-01          | 1               |
| EuRho/Gehe              | Gentamicinsulfat | 2003058-02          | 2               |
| EuRho/Krieger           | Gentamicinsulfat | 1711025-02          | 1               |
| Eurho/Noweda            | Gentamicinsulfat | 1604054-02          | 1               |
| EuRho/Noweda            | Gentamicinsulfat | 1907036-01          | 2               |
| EuRho/Phoenix           | Gentamicinsulfat | 1808013-02          | 1               |
| Eurho/Phönix            | Gentamicinsulfat | 200305802           | 1               |
| EuRho/Phönix            | Gentamicinsulfat | 2003058-02          | 1               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 1106016-03          | 1               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 1305047-01          | 1               |
| eurho                   | Gentamicinsulfat | 1711025-01          | 1               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 1711025-01          | 2               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 1808013-01          | 4               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 190703601           | 1               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | 1907036-01          | 2               |
| EuRho                   | Gentamicinsulfat | FG1112482           | 1               |
| Eurimpharm1             | Gentamicinsulfat | 1604054-01          | 1               |
| euro AHD                | Gentamicinsulfat | 1711025-015586      | 1               |
| Euro Gehe               | Gentamicinsulfat | 1907036-01          | 1               |
| Euro Noweda             | Gentamicinsulfat | FG1802035           | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat |                     | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1106016-01          | 3               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1106016-02          | 3               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1106016-03          | 5               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1205021-01          | 12              |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1205021-02          | 17              |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1305047             | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 130504701           | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1305047-01          | 9               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 130504703           | 2               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1305047-03          | 12              |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 13189607            | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1407024             | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1407024-01          | 6               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1407024-02          | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 140702403           | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1407024-03          | 2               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 140702404           | 3               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1407024-04          | 5               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 150601601           | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1506016-01          | 18              |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 150601602           | 2               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 1506016-02          | 29              |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 15258816            | 2               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 160405-03           | 1               |
| Euro OTC                | Gentamicinsulfat | 160405401           | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz         | Charge             | Spektren |
|---------------|------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1604054-01         | 25       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1604054-02         | 13       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1604054-03         | 3        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1604054-3          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 161003601          | 3        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1610036-01         | 22       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1610036-015339     | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 161003602          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1610036-02         | 17       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 171025-02          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1711025-01         | 37       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 171102502          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1711025-02         | 16       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 17358609           | 2        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1801813-02         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 180208G/1711025-01 | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1808013-01         | 27       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 180801302          | 2        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1808013-02         | 35       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 180813-02          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349519   | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 18G06-B09          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1907035-01         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1907036            | 2        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 190703601          | 6        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1907036-01         | 54       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 1907038-01         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 20003058-01        | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2003053-01         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2003058            | 2        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2003058-01         | 45       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 200305802          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2003058-02         | 51       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2003058-42         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2107013-01         | 7        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2107013-02         | 15       |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2203032-01         | 4        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 2911034-02         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 4318A-01582        | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 4988304            | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | 80616-2            | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | FG11112482         | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | FG1501009          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | FG1706157          | 1        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | FG1709241          | 2        |
| Euro OTC      | Gentamicinsulfat | FG1802035          | 1        |
| Euro/Krieger  | Gentamicinsulfat | 1711025-02         | 1        |
| Euro/Phönix   | Gentamicinsulfat | 1808013-01         | 1        |
| Euro/Phönix   | Gentamicinsulfat | 1907036-01         | 1        |
| Euro/Phönix   | Gentamicinsulfat | 2003058-0208       | 1        |
| Euro/Sana     | Gentamicinsulfat | 1808013-01         | 2        |
| EuRoh/ Gehe   | Gentamicinsulfat | 17358616           | 1        |
| EuRoh/ Gehe   | Gentamicinsulfat | 190703601          | 1        |
| Euroo/Noweda  | Gentamicinsulfat | 2003058-02         | 1        |
| Euroo/Phoenix | Gentamicinsulfat | 1305047-03         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat |                    | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 10A29-N06          | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 10C22N02           | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 11/09-N10          | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 1106016-01         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz         | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 11604054-01        | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 11k21-n17          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 11K21-N17          | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 1205021-02         | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 1221-n02           | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12B21-N02          | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12D26-N05          | 9        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12D6-N05           | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12G04-N16          | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 12117-no2          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13/19-B05          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13/19-B05-286568   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13189607           | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 1319-B05-286565    | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13D24-N05          | 8        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13F13-N01          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13I19-B05          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 13I19-B05-286568   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14081307           | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14A30-B04          | 3        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14a30-b04-290858   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14A30-B04-290858   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14A30-B04-290861   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03          | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294835   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294841   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294848   | 5        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14e08b03300619     | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-300619   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28-B06          | 3        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28-B06_303646   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28-B06-301951   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14k28-b06-303640   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14k28-B06-303640   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28-B06-303640   | 4        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28B06303646     | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 14K28-B06-303646   | 5        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15121722           | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15258802           | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15258816           | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15803-B07-309482   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15B03-B07          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15b03-b07-309482   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15B03-B07-309482   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15E04-B05-316255   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15E04-B05-319740   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-320305   | 3        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-322928   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29B09322936     | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-322936   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-322945   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29B0932632      | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-326632   | 4        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 15G29-B09-326635   | 2        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16829-B01-328731   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16B29-B01          | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16B29-B01-328731   | 4        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16-B-29-B01-328731 | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16b29-b01-328915   | 1        |
| Fagron    | Gentamicinsulfat | 16B29-B01-328915   | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz         | Charge            | Spektren |
|---------------|------------------|-------------------|----------|
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17099606          | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17099608          | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 1711025-01        | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17G27-B05         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17G27-B05-340121  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17k16-B09-343323  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17K16-B09-343323  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 17K-16-B09-343323 | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 180810051         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02         | 3        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349025  | 7        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349026  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349519  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-350     | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12B02350204    | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-350204  | 4        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18G06-B09         | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18G06-B09-351916  | 5        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 18G06-B09-354797  | 9        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 1914Q-01582       | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19A22-B05-191434  | 18       |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19-B05-286568     | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19G17-805-193462  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462  | 7        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 19J15-B18-195524  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 2003058-02        | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20820-801-197708  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20B20-B01         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20B20-B01-1977008 | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20B20-B01-197708  | 11       |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20B20-B01-200399  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20B20-B1-197708   | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20G27-802-202130  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20G27-B02-201922  | 3        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 20G27-B02-202130  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 2107013-02        | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 21D23-B07-213630  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 21D23-B07-215441  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 21I20-B09         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 21I20-B09-213601  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 22C17-B10-218675  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 22C17-B10-223074  | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 22F28-B02-223061  | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | 5214A-01582       | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | B01-1977008       | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | B02-2019202       | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | B02-3502004       | 2        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | B05-1934602       | 3        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | B09-3547907       | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | FG1212646         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | FG1305122         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | FG1709255         | 1        |
| Fagron        | Gentamicinsulfat | FG1711309         | 2        |
| Fargon        | Gentamicinsulfat | 13D24-N05         | 1        |
| Fargon        | Gentamicinsulfat | 16b29-b01-328915  | 1        |
| Fargon        | Gentamicinsulfat | 190110014         | 1        |
| Fargron/AHD   | Gentamicinsulfat | 12G04-N16         | 1        |
| Fuijan/Noweda | Gentamicinsulfat | 18300108          | 1        |
| Fuijan/Noweda | Gentamicinsulfat | 192564009         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b>  | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Fujian/Noweda           | Gentamicinsulfat | FG1709243        | 3               |
| Fujan                   | Gentamicinsulfat | 2003058-02       | 1               |
| Fujian FP / Gehe        | Gentamicinsulfat | 192564002        | 1               |
| Fujian Fukang Pharm...  | Gentamicinsulfat | 17358603         | 1               |
| Fujian Fukang Pharma... | Gentamicinsulfat | 14A30-B04-290861 | 1               |
| Fujian Fukang Pharma... | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-300619 | 1               |
| Fujian Fukang Pharma... | Gentamicinsulfat | 2003058-02       | 3               |
| Fujian Fukang Pharma... | Gentamicinsulfat | 12G04-N16        | 2               |
| Fujian Fukang Pharma... | Gentamicinsulfat | 14E08-B03-294848 | 1               |
| Fujian/Noweda           | Gentamicinsulfat | FG1802035        | 2               |
| Fujian                  | Gentamicinsulfat | FG1706157        | 1               |
| Gehe am 24.2.14         | Gentamicinsulfat | 1305047-01       | 1               |
| Gehe amax               | Gentamicinsulfat | 1711025-01       | 1               |
| Gehe amax               | Gentamicinsulfat | 2003058-01       | 1               |
| Gehe/EuRho              | Gentamicinsulfat | 2203032-01       | 1               |
| Gehe/Euro               | Gentamicinsulfat | 1610036-02       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 12146604         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 13205007         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 14353505         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 15226517         | 1               |
| GEHE                    | Gentamicinsulfat | 15258808         | 1               |
| GEHE                    | Gentamicinsulfat | 15258815         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 15258818         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 15E04-B05-319740 | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 1610036-01       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 17099606         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 1711025-01       | 1               |
| GEHE                    | Gentamicinsulfat | 17358603         | 2               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 17358609         | 1               |
| GEHE                    | Gentamicinsulfat | 17358609         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 1808013-01       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 1808013-02       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 18300103         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 18300108         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 18300109         | 2               |
| GEHE                    | Gentamicinsulfat | 18300109         | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 1907036-01       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 19A22-B05-191434 | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462 | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 20004482004      | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 2002058-01       | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | 22C17-B10-223074 | 1               |
| Gehe                    | Gentamicinsulfat | FG1307194        | 1               |
| Geilenkirchen           | Gentamicinsulfat | 15258816         | 1               |
| Geilenkirchen           | Gentamicinsulfat | 18300104         | 1               |
| Hedinger                | Gentamicinsulfat | 1711025-01       | 1               |
| Ichthyol/ALH            | Gentamicinsulfat | 15258810         | 1               |
| Jenne                   | Gentamicinsulfat | 20004482002      | 1               |
| Jenne                   | Gentamicinsulfat | 20004483014      | 1               |
| Kehr                    | Gentamicinsulfat | 110036-02        | 1               |
| Kehr                    | Gentamicinsulfat | 22000754003      | 1               |
| Klosterring             | Gentamicinsulfat | 15G29-B09        | 1               |
| Mömerzheim              | Gentamicinsulfat | 1711025-01       | 1               |
| Nachprüfung             | Gentamicinsulfat | 123456           | 1               |
| Noweda Taucha           | Gentamicinsulfat | 20004483014      | 1               |
| Noweda Taucha           | Gentamicinsulfat | 2003058-02       | 1               |
| Noweda/ Caesar&Loren... | Gentamicinsulfat | 192564002        | 1               |
| Noweda                  | Gentamicinsulfat | 12146602         | 1               |
| Noweda                  | Gentamicinsulfat | 1305005          | 1               |
| Noweda                  | Gentamicinsulfat | 13189607         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz         | Charge           | Spektren |
|---------------------------|------------------|------------------|----------|
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 13189611         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 13189612         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 140702404        | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 14353504         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 15226514         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 15258818         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 1711025-02       | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 17358616         | 2        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 17358623         | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 18300108         | 2        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 1907036-01       | 2        |
| noweda                    | Gentamicinsulfat | 192564003        | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 192564003        | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 20004483013      | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 22000754003      | 1        |
| Noweda                    | Gentamicinsulfat | 22000754006      | 1        |
| ph euro                   | Gentamicinsulfat | 2003058-01       | 1        |
| PHOENIX 10.03.2014        | Gentamicinsulfat | 1305047          | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 12D26-N05        | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 1305047-03       | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 15226501         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 15226502         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 15258816         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 1604054-02       | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 16b29-b01-328731 | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 17099603         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 1711025-02       | 2        |
| phoenix                   | Gentamicinsulfat | 17358603         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 17358603         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 17G27-B05-340121 | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 18300108         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 18300113         | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 20004483001      | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 2003058-01       | 1        |
| Phoenix                   | Gentamicinsulfat | 3404             | 1        |
| Phönix Gotha              | Gentamicinsulfat | 13189611         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 11113309         | 1        |
| phönix                    | Gentamicinsulfat | 1214605          | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 12146602         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 13189611         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 14353502         | 1        |
| PHÖNIX                    | Gentamicinsulfat | 15226514         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 15258818         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 17099603         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 17099604         | 1        |
| phönix                    | Gentamicinsulfat | 18300103         | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 18300109         | 2        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 192564009        | 1        |
| PHÖNIX                    | Gentamicinsulfat | 20004483001      | 1        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 2003058-01       | 2        |
| Phönix                    | Gentamicinsulfat | 3141             | 1        |
| Sanacorp 06.01.15 EK 6,20 | Gentamicinsulfat | 1305047-03       | 1        |
| Sanacorp WE: 28.09.1...   | Gentamicinsulfat | 15258825         | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 1305047-03       | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 13189607         | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 13189608         | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 161003601        | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 1610036-01       | 2        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 1610036-02       | 1        |
| Sanacorp                  | Gentamicinsulfat | 161036-02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 1711025-02       | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 17358603         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 17358604         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 17358618         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 18300109         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 18300112         | 1        |
| sanacorp                | Gentamicinsulfat | 18300113         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 18300113         | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 18C12-B02-349026 | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | 19G17-B05-193462 | 1        |
| Sanacorp                | Gentamicinsulfat | FG1711309        | 1        |
| vdl                     | Gentamicinsulfat | 12146602         | 1        |
| Yantai Justaware Ph...  | Gentamicinsulfat | 14081307         | 1        |
| Yantai Justaware Ph...  | Gentamicinsulfat | 14K28-B06_303646 | 1        |
| Yantai Justaware Pha... | Gentamicinsulfat | 14K28-B06        | 1        |

- 219 777 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 945 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gentamicinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1015            | 0              | 148 116         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 868             | 2              | 173 373         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2302            | 83             | 219 777         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,4089 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 99,7701 % (> 99,4253 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 96,5199 % (> 96,3941 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20661     | 20661              | 0,00                      | 114,33                          |
| 21081     | 21837              | 4,23                      | 118,45                          |
| 21578     | 25201              | 43,54                     | 84,30                           |
| 21580     | 21837              | 7,12                      | 116,26                          |
| 21582     | 21582              | 0,00                      | 114,09                          |
| 21684     | 21582              | 5,22                      | 113,46                          |
| 21697     | 21697              | 0,00                      | 112,43                          |
| 21837     | 21837              | 0,00                      | 114,53                          |
| 22604     | 21837              | 3,65                      | 117,94                          |
| 22857     | 22857              | 0,00                      | 127,43                          |
| 23210     | 21837              | 6,91                      | 115,59                          |
| 23782     | 23782              | 0,00                      | 116,69                          |
| 23882     | 23882              | 0,00                      | 115,15                          |
| 24866     | 24866              | 0,00                      | 114,52                          |
| 25180     | 22857              | 21,67                     | 123,61                          |
| 25201     | 25201              | 0,00                      | 98,72                           |
| 25252     | 25252              | 0,00                      | 118,49                          |
| 25638     | 25638              | 0,00                      | 96,04                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glucose                                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20982-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glucose; Glucosum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glucose                 | 6     | 2     | 239   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glucose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cellulose, mikrokristallin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Fructose                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Galactose                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Sirup              | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Lactose-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Saccharose                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Xylose                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 84,70                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Glucose  | 12294514 | 20982     | 40       | 1402475    |
| Caelo     | Glucose  | 14033901 | 21363     | 40       | 20140214   |
| Caelo     | Glucose  | 14142310 | 21703     | 45       | 20140523   |
| Caelo     | Glucose  | 16050501 | 22586     | 40       | 20160317   |
| Caelo     | Glucose  | 190380   | 24511     | 40       | 20190411*  |
| Caelo     | Glucose  | 22002306 | 26366     | 40       | 20220909*  |
| Caelo     | Glucose  | 22002306 | 26366SI   | 20       | 20220909*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 265 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 866 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Glucose  | 16157401 | 23583     | 40       |
| Caelo     | Glucose  | 180129   | 23820     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifiziert werden konnte.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.





fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
| Caelo     | Glucose  | 13178718    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 13329501    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 13329503    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 13329504    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 13329507    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 13329512    | 7        |
| Caelo     | Glucose  | 14033901    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 14033902    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 14033906    | 5        |
| Caelo     | Glucose  | 14033907    | 5        |
| Caelo     | Glucose  | 14033908    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 14051401    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14051802    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14142301    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14142303    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14142304    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14142308    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14142310    | 5        |
| Caelo     | Glucose  | 14142313    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 14142314    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 1415U-03393 | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14319302    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14319304    | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 14319308    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 14319309    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 14319310    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 1439304     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15021801    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15051301    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15081831    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 1509500     | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 15095001    | 8        |
| Caelo     | Glucose  | 15095003    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15095004    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 15095005    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 15148801    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15148802    | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 15148803    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15148807    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15148808    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15148809    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15148810    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15148813    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 15329001    | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 15329002    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 15329004    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15329005    | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 15329006    | 11       |
| Caelo     | Glucose  | 15329008    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 15329010    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 160308G     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 16050501    | 19       |
| Caelo     | Glucose  | 16050502    | 12       |
| Caelo     | Glucose  | 16050503    | 23       |
| Caelo     | Glucose  | 16050504    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 16050507    | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 16050508    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 16050510    | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 16101204    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 16101205    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Glucose         | 1614U3393        | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 16157402         | 5               |
| Caelo            | Glucose         | 16157403         | 28              |
| Caelo            | Glucose         | 16157403160117/1 | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 16157406         | 24              |
| Caelo            | Glucose         | 16157406160117/2 | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 16157411         | 10              |
| Caelo            | Glucose         | 16328801         | 16              |
| Caelo            | Glucose         | 16328803         | 14              |
| Caelo            | Glucose         | 16328805         | 21              |
| Caelo            | Glucose         | 16328807         | 6               |
| Caelo            | Glucose         | 16328811         | 9               |
| Caelo            | Glucose         | 16328812         | 16              |
| Caelo            | Glucose         | 16328813         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 1638803          | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 1650502          | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 17041701         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 17111803         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 18012902         | 30              |
| Caelo            | Glucose         | 1801290246/18    | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 18012903         | 3               |
| Caelo            | Glucose         | 18012905         | 12              |
| Caelo            | Glucose         | 18012907         | 39              |
| Caelo            | Glucose         | 18012909         | 14              |
| Caelo            | Glucose         | 18012910         | 2               |
| Caelo            | Glucose         | 18012911         | 6               |
| Caelo            | Glucose         | 18012912         | 28              |
| Caelo            | Glucose         | 18012913         | 8               |
| Caelo            | Glucose         | 18012914         | 17              |
| Caelo            | Glucose         | 18012915         | 24              |
| Caelo            | Glucose         | 18012916         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 18012917         | 10              |
| Caelo            | Glucose         | 18012920         | 4               |
| Caelo            | Glucose         | 18012921         | 36              |
| Caelo            | Glucose         | 18012922         | 7               |
| Caelo            | Glucose         | 18012923         | 3               |
| Caelo            | Glucose         | 18012926         | 3               |
| Caelo            | Glucose         | 18111702         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 1812913          | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 19028005         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 190320011        | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 190380002        | 5               |
| Caelo            | Glucose         | 190380003        | 39              |
| Caelo            | Glucose         | 190380006        | 8               |
| Caelo            | Glucose         | 190380007        | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 190380009        | 30              |
| Caelo            | Glucose         | 19038001         | 5               |
| Caelo            | Glucose         | 190380011        | 2               |
| Caelo            | Glucose         | 19038002         | 42              |
| Caelo            | Glucose         | 19038003         | 6               |
| Caelo            | Glucose         | 19038005         | 12              |
| Caelo            | Glucose         | 19038006         | 13              |
| Caelo            | Glucose         | 19038007         | 42              |
| Caelo            | Glucose         | 19080009         | 2               |
| Caelo            | Glucose         | 1914I03393       | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 20001066020      | 2               |
| Caelo            | Glucose         | 20004066         | 1               |
| Caelo            | Glucose         | 20004066001      | 4               |
| Caelo            | Glucose         | 20004066002      | 3               |
| Caelo            | Glucose         | 20004066004      | 26              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge        | Spektren |
|-----------|----------|---------------|----------|
| Caelo     | Glucose  | 200040660042x | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066005   | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 200040660058  | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066006   | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066008   | 45       |
| Caelo     | Glucose  | 20004066010   | 8        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066011   | 5        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066013   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066014   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066015   | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066017   | 6        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066018   | 11       |
| Caelo     | Glucose  | 20004066019   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066020   | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066021   | 5        |
| Caelo     | Glucose  | 20004066023   | 7        |
| Caelo     | Glucose  | 2000406608    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2000406611    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2004066008    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2004066014    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2004066021    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2004066023    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 200406604     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2013Q-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2021902       | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2051701       | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 208223393     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549      | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549002   | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549003   | 18       |
| Caelo     | Glucose  | 21002549004   | 7        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549007   | 13       |
| Caelo     | Glucose  | 21002549008   | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549009   | 4        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549012   | 7        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549013   | 3        |
| Caelo     | Glucose  | 21002549014   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2102201301    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 214U-03393    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 220002306003  | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 23091401      | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 250004066021  | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 25061204      | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2513M03393    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 26041303      | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 28111714      | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 2x18012915    | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 3121402       | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 3214M-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 3513I-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 3918M-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 402313393     | 2        |
| Caelo     | Glucose  | 4071505       | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 4117I-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 4313Q3393     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 4616I-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 4713I-03393   | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 5013I3393     | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 5081401       | 1        |
| Caelo     | Glucose  | 551616157406  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo                     | Glucose         | 6031505          | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 6071717          | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 69010513         | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 7091705          | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 712213393        | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 8031703          | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 8091810          | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | 85 (06910499)    | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | AKD14            | 1               |
| Caelo                     | Glucose         | I-180716-1605010 | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066018      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066008      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 21002549005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066023      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 21002549009      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 18012921         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066006      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose         | 190380003        | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose         | 20004066011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose         | 21002549007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 19038002         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 21002549003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 190380009        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066013      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 20004066017      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 21002549003      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 19038002         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose         | 21002549003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 16157403         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012909         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012912         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012915         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012921         | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012922         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 18012926         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 190380002        | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 190380003        | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 190380005        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 190380009        | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 19038001         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 190380010        | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 19038002         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 19038005         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 19038006         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 19038007         | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066002      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066004      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066005      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066008      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066010      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066017      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066018      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066020      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 20004066022      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 21002549002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 21002549003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 21002549004      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose         | 21002549007      | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge             | Spektren |
|-------------------------|----------|--------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Glucose  | 21002549008        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Glucose  | 21002549009        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Glucose  | 21002549012        | 2        |
| Caesar & Loretz Hild... | Glucose  | 18012921           | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Glucose  | 190380003          | 2        |
| Caesar & Loretz Hild... | Glucose  | 190380003190380009 | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Glucose  | 19038007           | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Glucose  | 18012914           | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Glucose  | 18012915           | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Glucose  | 19038002           | 3        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Glucose  | 20004066004        | 1        |
| Caesar & Loretz/ Pho... | Glucose  | 20004066004        | 2        |
| Caesar & Loretz         | Glucose  | 16157402           | 1        |
| Caesar & Loretz         | Glucose  | 18012923           | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Glucose  | 190380003          | 2        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Glucose  | 190380009          | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Glucose  | 20004066008        | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Glucose  | 19038006           | 3        |
| Caesar&lorenz,Anzag     | Glucose  | 12294509           | 1        |
| Caesar&Loretz           | Glucose  | 15148808           | 1        |
| Euro OTC                | Glucose  |                    | 1        |
| Euro OTC                | Glucose  | 15148808           | 1        |
| Euro OTC                | Glucose  | 16050501           | 1        |
| Euro OTC                | Glucose  | 16050502           | 2        |
| Euro OTC                | Glucose  | 18012905           | 3        |
| Euro OTC                | Glucose  | 18012922           | 1        |
| Fagron                  | Glucose  | 13178716           | 1        |
| Fagron                  | Glucose  | 14142303           | 1        |
| Fagron                  | Glucose  | 15329005           | 2        |
| Fiebig 02.05.2019       | Glucose  | 18012915           | 1        |
| Fiebig                  | Glucose  | 18012907           | 1        |
| GEHE 17.07.2014         | Glucose  | 14033907           | 1        |
| Gehe 27.11.14           | Glucose  | 14142309           | 1        |
| Gehe Kassel             | Glucose  | 14142313           | 1        |
| GEHE                    | Glucose  | 13178715           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 16157403           | 2        |
| GEHE                    | Glucose  | 16157406           | 1        |
| GEHE                    | Glucose  | 16328801           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 16328803           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 16328805           | 4        |
| GEHE                    | Glucose  | 16328805           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 163288205          | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012902           | 1        |
| GEHE                    | Glucose  | 18012902           | 2        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012907           | 2        |
| GEHE                    | Glucose  | 18012907           | 4        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012912           | 1        |
| GEHE                    | Glucose  | 18012912           | 2        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012914           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012915           | 2        |
| GEHE                    | Glucose  | 18012915           | 4        |
| Gehe                    | Glucose  | 18012921           | 2        |
| Gehe                    | Glucose  | 190380003          | 7        |
| Gehe                    | Glucose  | 19038002           | 3        |
| GEHE                    | Glucose  | 19038002           | 2        |
| Gehe                    | Glucose  | 19038003           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 19038007           | 1        |
| Gehe                    | Glucose  | 20004066004        | 2        |
| gehe                    | Glucose  | 22002306003        | 1        |
| Geibo/Noweda            | Glucose  | 18012907           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge              | Spektren |
|-------------------------|----------|---------------------|----------|
| Geibo                   | Glucose  | 190380003           | 1        |
| Geibo                   | Glucose  | 19038007            | 2        |
| Geilenkirchen           | Glucose  | 18012902            | 1        |
| Geilenkirchen           | Glucose  | 18012921            | 3        |
| Geilenkirchen           | Glucose  | 190380009           | 1        |
| Geilenkirchen           | Glucose  | 20004066023         | 1        |
| Ichtyol-Ges HH/Sanacorp | Glucose  | 18012909            | 1        |
| Jenne                   | Glucose  | 12141705            | 1        |
| Klenk                   | Glucose  | 16050502            | 1        |
| Nachprüfung             | Glucose  |                     | 2        |
| Noweda                  | Glucose  | 18012922            | 1        |
| Noweda                  | Glucose  | 20004066004         | 1        |
| Noweda                  | Glucose  | 20004066014         | 1        |
| Noweda                  | Glucose  | 21002549007         | 4        |
| Noweda                  | Glucose  | 21002549008         | 1        |
| Phoenix 27.11.2014      | Glucose  | 14142303            | 2        |
| PHOENIX 30.05.2014      | Glucose  | 13329514            | 1        |
| PHOENIX 30.05.2014      | Glucose  | 14033902            | 1        |
| Phoenix                 | Glucose  | 14142310            | 1        |
| Phoenix                 | Glucose  | 15148801            | 1        |
| Phoenix                 | Glucose  | 15329010            | 2        |
| Phoenix                 | Glucose  | 16050501            | 1        |
| Phoenix                 | Glucose  | 16050503            | 4        |
| Phoenix                 | Glucose  | 190380009           | 1        |
| Phoenix                 | Glucose  | 191250611           | 1        |
| Phönix/Fagon            | Glucose  | 16328807            | 1        |
| Phönix                  | Glucose  | 13178701            | 1        |
| PHÖNIX                  | Glucose  | 16328812            | 3        |
| PHÖNIX                  | Glucose  | 18012902            | 1        |
| Rondell Apotheke        | Glucose  | 15329003            | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 12294509            | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 16328805            | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 18012907            | 2        |
| Sanacorp                | Glucose  | 18012909            | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 190380009           | 2        |
| Sanacorp                | Glucose  | 20004066023         | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 2004066023          | 1        |
| Sanacorp                | Glucose  | 21002549008         | 1        |
| sanacorp                | Glucose  | 22002306003         | 1        |
| Sonnen-Apotheke Wefe... | Glucose  | 17/16               | 1        |
| Sonnen-Apotheke Wefe... | Glucose  | 21/17Glucose-Si02-M | 1        |
| Sonnen-Apotheke Wefe... | Glucose  | 34/16               | 1        |

- 220 758 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 065 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 265             | 0              | 148 866         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1401            | 3              | 220 758         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7358 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7863 % (> 99,5726 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20982     | 20982              | 0,00                      | 215,97                          |
| 21363     | 26366              | 10,88                     | 225,28                          |
| 21703     | 20982              | 6,16                      | 220,44                          |
| 22586     | 20982              | 4,13                      | 220,22                          |
| 24511     | 24511              | 0,00                      | 236,22                          |
| 26366     | 26366              | 0,00                      | 241,79                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glucose-Monohydrat                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20031-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Glucosum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glucose-Monohydrat      | 12    | 22    | 540   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betain-Monohydrat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Folsäure-Hydrat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Fructose                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Sirup            | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Lactose-Monohydrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lithiumorotat-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Saccharose               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 78,19                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 171368    | 23304     | 40       | 20170601*  |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 173050    | 23802     | 40       | 20171110*  |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964  | 25627     | 40       | 20210115*  |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003963  | 25637     | 40       | 20210115*  |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144  | 25653     | 40       | 20200813*  |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1509006   | 21905     | 60       | 20150914*  |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1601016   | 22308     | 60       | 20160129*  |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1604006   | 22538     | 40       | 20160511*  |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1701002   | 23006     | 40       | 20170213*  |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1807005   | 24162     | 40       | 20180718*  |
| Fagron    | Glucose-Monohydrat | 11L19-N13 | 20799     | 40       | 20120105   |
| Fagron    | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01 | 21274     | 40       | 20140304   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 148 611 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 930 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184807 | 23025     | 40       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 190733   | 24506     | 40       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 182174   | 24906     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 22001899   | 26364     | 30       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1210034-02 | 21285     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1607024    | 22692     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1707004    | 23545     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1801009    | 23897     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1811020    | 24418     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1904029    | 24640     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 1908012    | 24860     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2001006    | 25083     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2006007    | 25310     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2009024    | 25461     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2103027    | 25671     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2107024    | 25772     | 50       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2109008    | 25824     | 50       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2202015    | 26040     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2206018    | 26209     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2210005    | 26418     | 30       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2302007    | 26591     | 40       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2310008    | 26997     | 40       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 22001899   | 26364SI   | 20       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2202015    | 26040SI   | 10       |
| Euro OTC  | Glucose-Monohydrat | 2206018    | 26209SI   | 20       |

- 173313 Spektren aus insgesamt 3445 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4201 Spektren von 842 *Apo-Ident*-Kunden aus 549 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 540 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------|-------------|----------|
|           | Glucose-Monohydrat |             | 2        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22000756006 | 2        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22000756007 | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22000756019 | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22000756021 | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22001899002 | 10       |
|           | Glucose-Monohydrat | 22001899003 | 2        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22001899005 | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22001899010 | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 22001899011 | 4        |
|           | Glucose-Monohydrat | 2206018-01  | 3        |
|           | Glucose-Monohydrat | 2206018-02  | 1        |
|           | Glucose-Monohydrat | 2210005-01  | 3        |
|           | Glucose-Monohydrat | 221000502   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz           | Charge      | Spektren |
|--------------------|--------------------|-------------|----------|
|                    | Glucose-Monohydrat | 2210005-02  | 4        |
|                    | Glucose-Monohydrat | 2302007-01  | 1        |
| 73098/Gehe         | Glucose-Monohydrat | E388S       | 1        |
| ACM                | Glucose-Monohydrat | KNC1164J15  | 1        |
| ACM                | Glucose-Monohydrat | KNC1282J14  | 1        |
| AHD                | Glucose-Monohydrat | 14102407    | 1        |
| AHD                | Glucose-Monohydrat | 2202015-02  | 1        |
| Alliance/EurRho    | Glucose-Monohydrat | 2103027-01  | 1        |
| Alliance           | Glucose-Monohydrat | 16049101    | 1        |
| Allianz Healthcare | Glucose-Monohydrat | 19073305    | 1        |
| allianz            | Glucose-Monohydrat | 1543409     | 1        |
| Anzag              | Glucose-Monohydrat | 14334810    | 1        |
| Anzag              | Glucose-Monohydrat | 16184808    | 1        |
| Anzag              | Glucose-Monohydrat | 17005804    | 1        |
| Anzag              | Glucose-Monohydrat | 17136805    | 1        |
| apo ident/Noweda   | Glucose-Monohydrat | 2103027-01  | 1        |
| apo ident          | Glucose-Monohydrat | 202015-02   | 1        |
| Apoident/ Phoenix  | Glucose-Monohydrat | 2009024-01  | 1        |
| Apo-Ident/Phoenix  | Glucose-Monohydrat | 1701002-01  | 1        |
| Apo-Ident/Phoenix  | Glucose-Monohydrat | 1707004-01  | 3        |
| apo-ident          | Glucose-Monohydrat | 1604006-02  | 1        |
| ApoIdent           | Glucose-Monohydrat | 2107024-02  | 1        |
| ApoIdent           | Glucose-Monohydrat | 2206018-01  | 1        |
| Apotheke im Forum  | Glucose-Monohydrat | 17010002-01 | 1        |
| Audor Pharma       | Glucose-Monohydrat | 2206018-01  | 2        |
| Audor Pharma       | Glucose-Monohydrat | E732N       | 1        |
| Beiersdorf/Phönix  | Glucose-Monohydrat | L6209       | 1        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 14334802    | 2        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 15413410    | 1        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 16184810    | 2        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 1807005-01  | 1        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 18101901    | 2        |
| Bombastus          | Glucose-Monohydrat | 18214703    | 3        |
| Caelo/Phönix       | Glucose-Monohydrat | 15095601    | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat |             | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 10159501    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 1073303     | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11021509    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11082014    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11082020    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 111111111   | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11314516    | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11314519    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11314526    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11314528    | 8        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 1134506     | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 11L19-N13   | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284202    | 6        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284204    | 2        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284206    | 6        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284219    | 8        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284222    | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284229    | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284230    | 3        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12284231    | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12345       | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 123456      | 2        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12435       | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12G30-N01   | 1        |
| Caelo              | Glucose-Monohydrat | 12G30-N001  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1305030-02       | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157002         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157004         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157005         | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157007         | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157008         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157011         | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157012         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157013         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157017         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157019         | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157022         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13157026         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13A25-N01        | 5        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 13H06-N08        | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1410019-02       | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102401         | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102407         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102411         | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102412         | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102415         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102416         | 5        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102418         | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102420         | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102421         | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102424         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102427         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14102430         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334802         | 11       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334805         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334806         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334807         | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334808         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334809         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334810         | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14334811         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01-291137 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14B28-B02-291354 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 14I04-B08        | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 150302G          | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095601         | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095602         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095603         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095605         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095606         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095611         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15095612         | 13       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180001         | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180002         | 17       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180003         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180005         | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180009         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180010         | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180012         | 18       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180013         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180015         | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15180016         | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1518002          | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413301         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413302         | 3        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413303            | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413304            | 27       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413304/20160309/6 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413401            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413402            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413405            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413409            | 25       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413410            | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413412            | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 15413413            | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 154134o2            | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 160101              | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 160400601           | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1604006-01          | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1604104             | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049101            | 19       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049102            | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049103            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049104            | 19       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049105            | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049107            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16049108            | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1607024-01          | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1618401             | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184616            | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184801            | 20       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184802            | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184807            | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184808            | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184810            | 26       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 16184816            | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005801            | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005802            | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170058025312        | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170058025458        | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170058025517        | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170058025621        | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005803            | 33       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005804            | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005805            | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005811            | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005812            | 13       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17005813            | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1701002-01          | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170100401           | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 170323183           | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1707004-001         | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1707004-01          | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136801            | 31       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136801/P-11101722 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136802            | 17       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136804            | 20       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136804x2          | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17136805            | 14       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17305003            | 47       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 17305004            | 13       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1801009             | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1801009-01          | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180101901           | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180101907           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz           | Charge       | Spektren |
|-----------|--------------------|--------------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180300004    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180300003    | 15       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180300004    | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180300005    | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180300006    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18030006     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18064912     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 180700501    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1807005-01   | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1807005-02   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18071402     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18101901     | 67       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18101902     | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18101903     | 24       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 181019030    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18101907     | 34       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18101909     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18107907     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1810901      | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1810907      | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1811020-01   | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 181197       | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 181401903    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214701     | 22       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214702     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214703     | 56       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214704     | 20       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214708     | 31       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214709     | 5        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214710     | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 18214712     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 182414703    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1891009-01   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 190073303    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 190402901    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073033     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073301     | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073302     | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 190733023    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073303     | 78       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073304     | 18       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073305     | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073309     | 29       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19073310     | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 190801201    | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 191486003    | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 19248600     | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 192486002    | 17       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 192486003    | 68       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 192486004    | 25       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 192486006    | 13       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 192486007    | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 1973303      | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 200002144002 | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2000214006   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144002  | 70       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144005  | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144006  | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144007  | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20002144022  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge       | Spektren |
|-----------|--------------------|--------------|----------|
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 200021444005 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003963001  | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964001  | 8        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964002  | 48       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964004  | 16       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964005  | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964008  | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964009  | 21       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964012  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964013  | 6        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964015  | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20003964016  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004180002  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2000418009   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 200041820009 | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182001  | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182002  | 9        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182003  | 21       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182004  | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182006  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182007  | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182008  | 17       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182009  | 26       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 20004182010  | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2000418209   | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2002144002   | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2002144006   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 200415PJK01  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2004182006   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2004182009   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2006007-01   | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2009024-01   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2017Q-02209  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 210018586004 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 210018860008 | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886003  | 10       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886004  | 23       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886005  | 17       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886008  | 5        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886009  | 7        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886011  | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21001886013  | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21002018013  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018003  | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018006  | 4        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018007  | 12       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018009  | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018011  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018013  | 5        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018014  | 16       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018015  | 15       |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018017  | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 21004018018  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2100886013   | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2101402      | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2103027-01   | 3        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 2104018009   | 2        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 219317005803 | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 22000756005  | 1        |
| Caelo     | Glucose-Monohydrat | 22000756006  | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge              | Spektren |
|-------------------------|--------------------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756007         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756009         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756010         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756014         | 2        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756015         | 23       |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756018         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756019         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756020         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756021         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22000756022         | 2        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 220007567           | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 22001899002         | 3        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 220616(21004018009) | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 220756015           | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2222222222          | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 23051801            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2315Q-02209NP       | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2316E-02209         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 24081801            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 26061802            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 27081801            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2743                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2745                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 2795                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 28051507            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 3612J-02209         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 4616M-02209         | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 5051401             | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 5092                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 613011-3p           | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 716I-02209          | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 718A-02209          | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 719092G             | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 72714068            | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | 8697                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | E144C               | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | Test                | 1        |
| Caelo                   | Glucose-Monohydrat | UIUJHJH             | 1        |
| Caeo                    | Glucose-Monohydrat | 1049103             | 1        |
| Caeolo / noweda         | Glucose-Monohydrat |                     | 1        |
| Caeolo/Noweda           | Glucose-Monohydrat | 15413301            | 1        |
| Caeolo/Phönix           | Glucose-Monohydrat | 16184810            | 2        |
| Caesa/Phoenix           | Glucose-Monohydrat | 15413304            | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Glucose-Monohydrat | 13157007            | 1        |
| Caesar & Lorenz / Gehe  | Glucose-Monohydrat | 18214703            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 19073305            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 19073310            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 19073303            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 19073309            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 192486003           | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 20003964002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 192486006           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 20003964001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 20004182001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 21001886008         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 21004018006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 21004018016         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 21004018017         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 22000756012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Glucose-Monohydrat | 192486007           | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21001886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 18214703    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH L 50 | Glucose-Monohydrat | 22000756006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21001886008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21004018009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Glucose-Monohydrat | 18214703    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Glucose-Monohydrat | 192486004   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Glucose-Monohydrat | 22000756004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Glucose-Monohydrat | 22000756022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 192486002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 19073310    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 192486007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 192486003   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Glucose-Monohydrat | 20003964002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose-Monohydrat | 192486003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose-Monohydrat | 20004182008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Glucose-Monohydrat | 21004018006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20002144005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 2009024-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Glucose-Monohydrat | 21004018014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Glucose-Monohydrat | 18214704    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182009 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH/L10  | Glucose-Monohydrat | 21004018015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 19073303    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21004018009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 22001899001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 19073303    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 19073309    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964002 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964009 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21004018007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21004018015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 22000756006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 22000756006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 22000756015 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 22001899005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20003964004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 20004182003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glucose-Monohydrat | 21001886004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 128214703   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 15180010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 15180013    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 15413402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 17005802    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 18101901    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glucose-Monohydrat | 18101907    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant            | Substanz           | Charge      | Spektren |
|----------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18179716    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18214701    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18214703    | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18214704    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18214708    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 18214710    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073302    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073303    | 24       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073304    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073305    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073309    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 19073310    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 192486002   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 192486003   | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 192486004   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 192486006   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 192486007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20000461007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 7        |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Glucose-Monohydrat | 20002144002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20002144005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20002144006 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20002144007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003963001 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964002 | 18       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964004 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964005 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964009 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964012 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964015 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20003964016 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182002 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182003 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182008 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182009 | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 20004182010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 2004182010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886005 | 13       |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Glucose-Monohydrat | 21001886005 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21001886011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018007 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018014 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glucose-Monohydrat | 21004018015 | 8        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz           | Charge      | Spektren |
|--------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 2102027-1   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756006 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756007 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756015 | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756018 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756020 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22000756022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22001899001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22001899002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22001899010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 22001899012 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Glucose-Monohydrat | 23000211001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbHKehr | Glucose-Monohydrat | 192486002   | 1        |
| Caesar & Loretz/ Cae...  | Glucose-Monohydrat | 18030004    | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda   | Glucose-Monohydrat | 16049102    | 1        |
| Caesar & Loretz/Phönix   | Glucose-Monohydrat | 18101907    | 1        |
| Caesar / Gehe            | Glucose-Monohydrat | 17005802    | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH   | Glucose-Monohydrat | 16184807    | 1        |
| Calo                     | Glucose-Monohydrat | 15180010    | 2        |
| Cealo/ Noweda            | Glucose-Monohydrat | 15413412    | 1        |
| Cealo/Noweda             | Glucose-Monohydrat | 20003964012 | 2        |
| Cealo                    | Glucose-Monohydrat | 13157017    | 1        |
| Cealo                    | Glucose-Monohydrat | 14102430    | 1        |
| Celo/Jenne               | Glucose-Monohydrat | 20003964009 | 1        |
| Dermapharm               | Glucose-Monohydrat | 1601016-02  | 1        |
| dextro energy / Noweda   | Glucose-Monohydrat | L1299       | 1        |
| Dextro Energy GmbH/Gehe  | Glucose-Monohydrat | L4163       | 2        |
| Dextro Energy GmbH/Gehe  | Glucose-Monohydrat | L4164       | 1        |
| Dextro Energy GmbH/Gehe  | Glucose-Monohydrat | L4274       | 1        |
| Dextro Energy GmbH/S...  | Glucose-Monohydrat | L1299       | 1        |
| Dextro energy/ Fiebig    | Glucose-Monohydrat | L1147       | 1        |
| Dextro Energy/Gehe       | Glucose-Monohydrat | L1147       | 1        |
| Dextro energy            | Glucose-Monohydrat | L0086       | 1        |
| Dextro energy            | Glucose-Monohydrat | L0097       | 1        |
| Dextro Energy            | Glucose-Monohydrat | 13171       | 1        |
| dextro energy            | Glucose-Monohydrat | 19016127    | 1        |
| dextro energy            | Glucose-Monohydrat | 19050634    | 1        |
| Dextro EnergyGmbH        | Glucose-Monohydrat | L4036       | 1        |
| Dextro EnergyGmbH        | Glucose-Monohydrat | L4273       | 1        |
| Dextro ernity GmbH       | Glucose-Monohydrat | L6043       | 1        |
| Dextro GmbH/Noweda       | Glucose-Monohydrat | L5301       | 1        |
| Dextro/Krieger/15.05.13  | Glucose-Monohydrat | 13092       | 1        |
| DextroEnergy/Noweda      | Glucose-Monohydrat | L2283       | 1        |
| dextroenergy             | Glucose-Monohydrat | 190161027   | 1        |
| Dr. Aug. Wolff GmbH ...  | Glucose-Monohydrat | 21001886011 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 110912HML01 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 110913HJK02 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 120912HML02 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 160915HML01 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 180213HJK01 | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 30912HML01  | 1        |
| Eigenherstellung         | Glucose-Monohydrat | 40615HJK01  | 1        |
| EuRho / Alliance         | Glucose-Monohydrat | 2103027-01  | 1        |
| EuRho Noweda             | Glucose-Monohydrat | 2006007-01  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant             | Substanz           | Charge             | Spektren |
|-----------------------|--------------------|--------------------|----------|
| EuRho/ Kehr           | Glucose-Monohydrat | 220201501          | 1        |
| EuRho/Gehe 09.07.2022 | Glucose-Monohydrat | 2202015-01         | 1        |
| EuRho/GEHE            | Glucose-Monohydrat | 1410019-01         | 1        |
| EuRho/GEHE            | Glucose-Monohydrat | 1904029-01         | 2        |
| EuRho/Noweda          | Glucose-Monohydrat | 2103027-01         | 7        |
| EuRho/Phoenix         | Glucose-Monohydrat | 140500401          | 1        |
| EuRho/Phoenix         | Glucose-Monohydrat | 1604006-01         | 1        |
| EuRho/Phoenix         | Glucose-Monohydrat | 221005-02          | 1        |
| Eurho/Sanacorp        | Glucose-Monohydrat | 1108061-01         | 2        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 1108061-01         | 2        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 1108061-02         | 1        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 1204044-01         | 2        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 151780             | 1        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 1604006-0104932048 | 1        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 1707004-01         | 2        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 2006007-01         | 1        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 2103027-01         | 1        |
| EuRho                 | Glucose-Monohydrat | 2710Q-02209        | 1        |
| Euro OT>C             | Glucose-Monohydrat | 2006007-01         | 2        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat |                    | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 103027-012         | 3        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1103027-01         | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1108061-01         | 2        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1114U2209          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1204044-01         | 3        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1204044-02         | 3        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1210034-01         | 9        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1210034-02         | 10       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1210034-03         | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 130503001          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1305030-01         | 6        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1305030-02         | 6        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1305030-02         | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 140004-01          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 14005004-02        | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 140101901          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1401019-01         | 15       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 140101902          | 2        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 140500401          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1405004-01         | 16       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 140500402          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1405004-02         | 4        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1406212209         | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 141001901          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1410019-01         | 7        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1410019-02         | 4        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 150402801          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1504028-01         | 14       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1504028-02         | 10       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 15040281           | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 150900601          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1509006-01         | 19       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1509006-02         | 5        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1509006-1          | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 15095601           | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 151780             | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 15180010           | 1        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 160101601          | 2        |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1601016-01         | 23       |
| Euro OTC              | Glucose-Monohydrat | 1601016-02         | 5        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|--------------------|---------------|-----------------|
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 16040060-01   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1604006-01    | 33              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 160400602     | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1604006-02    | 29              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1607024       | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1607024-01    | 19              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1607024-02    | 31              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 160704-01     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 16184807      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1701002_01    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1701002-01    | 29              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 170100202     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1701002-02    | 7               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1707004       | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1707004-001   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 170700401     | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1707004-01    | 69              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 170704401     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 17136801      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 17136804      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 180100-01     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1801009_01    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 180100901     | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1801009-01    | 75              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 180100941     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18070005-001  | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 180700501     | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1807005-01    | 45              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1807005-02    | 4               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18070501      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18070521      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18101901      | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18101907      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 181101001     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1811020       | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 181102001     | 2               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1811020-01    | 34              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1811020-02    | 8               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 181102003     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1811020-1     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18110201-02   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18111020-01   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 18214704      | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 187005-001    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1900402901    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1904029       | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1904029/01    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 190402901     | 4               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1904029-01    | 51              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 190429-01     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1907012-01    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1908010-01    | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 1908012-01    | 55              |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 19080122-01   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 190801241     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 200007-01     | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 20009024-01   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 2001006-001   | 1               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 200100601     | 6               |
| Euro OTC         | Glucose-Monohydrat | 2001006-01    | 65              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz           | Charge           | Spektren |
|--------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 200600-01        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 200600701        | 4        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2006007-01       | 47       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 200902401        | 3        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2009024-01       | 101      |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 200902-41        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2013U-02209      | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 20160405-04      | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2023012-1        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2103027          | 4        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 210302701        | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2103027-01       | 89       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 210307-01        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2103207-01       | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 210327           | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2107024_02       | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2107024-01       | 23       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2107024-02       | 44       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2107042-02       | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 210724-02        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2109008          | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2109008-01       | 26       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2109008-02       | 12       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 219008-01        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2202015/01       | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2202015-01       | 19       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2202015-02       | 24       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2202015-03       | 3        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 220601801        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2206018-01       | 31       |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2206018-02       | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2210005-01       | 4        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2210005-02       | 4        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 226018-01        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2302007-01       | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 23051802         | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 2313E-02209      | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 31102013B        | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 8638943          | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | 96-01            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E024R            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E042R/2009024-01 | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E108T            | 3        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E255L            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E267X            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E388S            | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E470S            | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E617K            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E643N            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E732N            | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E777P            | 2        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E882R            | 1        |
| Euro OTC                 | Glucose-Monohydrat | E961M            | 1        |
| Euro OTG/ AHD            | Glucose-Monohydrat | 1701002-01       | 1        |
| Euro OTG/ AHD            | Glucose-Monohydrat | 1801009-01       | 1        |
| Euro Pharma/Phönix       | Glucose-Monohydrat | 2103027-01       | 3        |
| EuRo/ Noweda             | Glucose-Monohydrat | 1904029-01       | 1        |
| Euro/ Sanacorp           | Glucose-Monohydrat | 1504028-01       | 1        |
| Euro/Alliance Healthcare | Glucose-Monohydrat | 1604006-01       | 1        |
| Euro/Krieger             | Glucose-Monohydrat | 1807005-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------|--------------------|------------------|----------|
| Euro/Noweda | Glucose-Monohydrat | 1604006-02       | 2        |
| Euro/Phönix | Glucose-Monohydrat | 1707004-01       | 1        |
| Euro/Phönix | Glucose-Monohydrat | 1811020-01       | 1        |
| Euro/Phönix | Glucose-Monohydrat | 1811020-02       | 1        |
| Euro/Phönix | Glucose-Monohydrat | 2210005-01       | 1        |
| Euroo       | Glucose-Monohydrat | 1604006-01       | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat |                  | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 11L19-N13        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 12B09-N05        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 12G30-N01        | 12       |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 12G30-N01        | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13A_N01          | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13A25-n01        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13A25-N01        | 6        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13A25-No1        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13A25-N01        | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13B01-N03        | 5        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13C25N09         | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13C25-N09        | 8        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13h06-n08        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13H06-N08        | 17       |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13H14-B06-289483 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1401019-01       | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1404-B08-298601  | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1404-B08-298604  | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1407-808-307707  | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14102420         | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14104-B08-302707 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01        | 3        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01-291137 | 7        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01-291138 | 3        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01-291143 | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B28-B02        | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14b28-b02-291353 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B28-B02-291353 | 11       |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14B28-B02-291354 | 3        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14D30-B06-294678 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14D30-bo6-294678 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14I04-808        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14I04-B08        | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14I04-B08-298601 | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14I04-B08-298602 | 3        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 14I04B8298602    | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1509006-01       | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 151780-0004      | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 1521-B06-309508  | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 15A21-B06-309508 | 3        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 15B01291137      | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 17136805         | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 18101903         | 2        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 270313PML01      | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 3413E-02209      | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 4213Q-02209      | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 4562135          | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 8G31-N09         | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | E0AJ5            | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | E144C            | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | E524W            | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | E571X            | 1        |
| Fagron      | Glucose-Monohydrat | 13C25-N09        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz           | Charge          | Spektren |
|-------------------------|--------------------|-----------------|----------|
| Fargron                 | Glucose-Monohydrat | 13A25-N01       | 1        |
| Fiebig/ Dextropur       | Glucose-Monohydrat | L7045           | 1        |
| Fiebig                  | Glucose-Monohydrat | 18101907        | 1        |
| Fragon                  | Glucose-Monohydrat | 13H06-N08       | 1        |
| Frey+Lau GmbH           | Glucose-Monohydrat | 1601016-01      | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX     | Glucose-Monohydrat | 243/02141714    | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX     | Glucose-Monohydrat | 243/02142614    | 1        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 13157026        | 2        |
| GEHE                    | Glucose-Monohydrat | 17005803        | 1        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 1707004-01      | 1        |
| GEHE                    | Glucose-Monohydrat | 1707004-01      | 1        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 17305003        | 1        |
| GEHE                    | Glucose-Monohydrat | 18030003        | 2        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 18101907        | 1        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 18214703        | 1        |
| Gehe                    | Glucose-Monohydrat | 23000211001     | 1        |
| geibo                   | Glucose-Monohydrat | 220601801       | 1        |
| Gutenberg-Apotheke      | Glucose-Monohydrat | 14B04-B01       | 1        |
| hzdjfdj                 | Glucose-Monohydrat | jdhdfhhf        | 1        |
| Jenne                   | Glucose-Monohydrat | 2009024-01      | 1        |
| Kehr                    | Glucose-Monohydrat | 18101907        | 1        |
| Klenk                   | Glucose-Monohydrat | 112233          | 1        |
| Klosterring             | Glucose-Monohydrat | 17136802        | 1        |
| Kyberg Experts          | Glucose-Monohydrat | L9009           | 1        |
| Mohrenapo               | Glucose-Monohydrat | 192486003       | 1        |
| Noweda 10.02.2015       | Glucose-Monohydrat | 14334802        | 3        |
| Noweda 10.032016        | Glucose-Monohydrat | 15413304        | 2        |
| Noweda 30.07.2015       | Glucose-Monohydrat | 15095612        | 1        |
| Noweda/apo-ident        | Glucose-Monohydrat | 210702402       | 1        |
| Noweda/EuRho 01.02.2... | Glucose-Monohydrat | 2009024-01      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1204044-01      | 2        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1210034         | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 151780          | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1601016-01      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1607024-02      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 17005801        | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1701002-01      | 2        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1807005-01      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 18101909        | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1811020-02      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1904029-01      | 3        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 1908012-01      | 2        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 2006007-01E777P | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 200902401       | 2        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 2009024-01      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 2107024-02      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 22000756006     | 2        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 22001899010     | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 2210005-02      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | 2230756007      | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | A000018         | 1        |
| Noweda                  | Glucose-Monohydrat | E882R           | 2        |
| Pala                    | Glucose-Monohydrat | 18214704        | 1        |
| Pala                    | Glucose-Monohydrat | 192486002       | 1        |
| Ph.Eur.8.0              | Glucose-Monohydrat | 1401019-02      | 1        |
| pharma gmbh             | Glucose-Monohydrat | 1401019-01      | 1        |
| Phoenix/Cealo           | Glucose-Monohydrat | 17305004        | 1        |
| Phoenix                 | Glucose-Monohydrat | 1707004-01      | 1        |
| Phoenix                 | Glucose-Monohydrat | 18101901        | 1        |
| Phoenix                 | Glucose-Monohydrat | 18214710        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz           | Charge       | Spektren |
|----------------------------|--------------------|--------------|----------|
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 192486002    | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 192486007    | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 20003963001  | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 2100186003   | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 210702402    | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 210800_01    | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 22000756006  | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 2302007-01   | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 3242         | 1        |
| Phoenix                    | Glucose-Monohydrat | 3385         | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 1401019-01   | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 1405004-02   | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 17136801     | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 17305003     | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 18101901     | 1        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 18214703     | 3        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 19073303     | 2        |
| Phönix Gotha               | Glucose-Monohydrat | 192486003    | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 1210334-02   | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 1401019-01   | 1        |
| phönix                     | Glucose-Monohydrat | 16049101     | 1        |
| phönix                     | Glucose-Monohydrat | 16049104     | 1        |
| phönix                     | Glucose-Monohydrat | 16184816     | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 1801009-01   | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 18030005     | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 1807005-01   | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 18101901     | 2        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 18101907     | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 18214703     | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 1904029-01   | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 19073304     | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 192486003    | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 200002144002 | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 20003963001  | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 20003964009  | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 20004182009  | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 200100601    | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 2006007-01   | 1        |
| Phönix                     | Glucose-Monohydrat | 21004018014  | 1        |
| phönix                     | Glucose-Monohydrat | 2202015-03   | 1        |
| phönix                     | Glucose-Monohydrat | 2206018-01   | 1        |
| Roquette Freres/AHD        | Glucose-Monohydrat | 12G30-N01    | 1        |
| Roquette Lestrem FR/...    | Glucose-Monohydrat | 1210034-02   | 1        |
| Roquette Lestrem           | Glucose-Monohydrat | 160702402    | 1        |
| Roquette Lestrem           | Glucose-Monohydrat | 1904029-01   | 8        |
| roquette lestrem           | Glucose-Monohydrat | 2009024-01   | 2        |
| Roquette/Phoenix           | Glucose-Monohydrat | E732N        | 1        |
| sana                       | Glucose-Monohydrat | 15095601     | 2        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat |              | 1        |
| Sanacorp,30.03.17, 7,12EUR | Glucose-Monohydrat | 16184810     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 12284230     | 1        |
| sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 13157026     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 14102430     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 1607024-01   | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 16184810     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 17136804     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 1807005-02   | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 18101903     | 2        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 18101907     | 1        |
| Sanacorp                   | Glucose-Monohydrat | 1811020      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz           | Charge      | Spektren |
|---------------------|--------------------|-------------|----------|
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 18214703    | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 18214704    | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 19073301    | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 19073303    | 1        |
| sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 19073304    | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 192486002   | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 20004182008 | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 2001006-01  | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 21001886009 | 1        |
| sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 2103027-01  | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 2107024-02  | 2        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 22000756007 | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 2202015-01  | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 2206018-01  | 2        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 23000211001 | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | 3/AKD100    | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | E316T       | 1        |
| Sanacorp            | Glucose-Monohydrat | E388S       | 2        |
| sittig              | Glucose-Monohydrat | 17005805    | 1        |
| Sonnenberg-Apotheke | Glucose-Monohydrat | 140500401   | 1        |

- 217 961 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 770 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 148 611         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 930             | 0              | 173 313         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4195            | 6              | 217 961         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3548 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8572 % (> 99,7858 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20799     | 22538              | 5,88                      | 164,68                          |
| 21274     | 21905              | 6,20                      | 168,56                          |
| 21905     | 21905              | 0,00                      | 162,92                          |
| 22308     | 22308              | 0,00                      | 166,70                          |
| 22538     | 22538              | 0,00                      | 165,42                          |
| 23006     | 23006              | 0,00                      | 164,88                          |
| 23304     | 23304              | 0,00                      | 165,85                          |
| 23802     | 23802              | 0,00                      | 167,92                          |
| 24162     | 24162              | 0,00                      | 170,29                          |
| 25627     | 25627              | 0,00                      | 167,84                          |
| 25637     | 25637              | 0,00                      | 167,04                          |
| 25653     | 25653              | 0,00                      | 167,45                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Glutamin</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 23150-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glutamin; Glutaminum; L-Glutamin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glutamin                | 6     | 7     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Glutaminsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glutathion    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 113,86                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Glutamin | 1702007 | 23150     | 40       | 20170322*  |
| Euro OTC  | Glutamin | 1706010 | 23543     | 40       | 20170802*  |
| Euro OTC  | Glutamin | 2003034 | 25238     | 40       | 20200619*  |
| Euro OTC  | Glutamin | 2006029 | 25347     | 40       | 20200813*  |
| Euro OTC  | Glutamin | 2011010 | 25458     | 40       | 20201208*  |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Glutamin | 17E05-B06-334869 | 23415     | 40       | 20170601           |
| Fagron    | Glutamin | 17E05-B06-334869 | 23416     | 40       | AR-17-FG-016178-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Glutamin | 1802010 | 23950     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 1806001 | 24121     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 1901009 | 24483     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2101010 | 25576     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2108006 | 25773     | 50       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2205028 | 26224     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2301005 | 26519     | 40       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2205028 | 26224SI   | 20       |
| Euro OTC  | Glutamin | 2301005 | 26519SI   | 20       |

- 173 913 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Euro OTC  | Glutamin | 1706010-01 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 330             | 0              | 173 913         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23150     | 23150              | 0,00                      | 206,34                          |
| 23415     | 23416              | 1,72                      | 212,81                          |
| 23416     | 23416              | 0,00                      | 212,51                          |
| 23543     | 23543              | 0,00                      | 205,90                          |
| 25238     | 25238              | 0,00                      | 206,82                          |
| 25347     | 25347              | 0,00                      | 209,59                          |
| 25458     | 25458              | 0,00                      | 212,10                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glutaminsäure                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20436-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutamicum; Acidum glutaminicum; L-Glutaminsäure

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glutaminsäure           | 5     | 2     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glutamin      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glutathion    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 89,61                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 1604056 | 22562     | 40       | 20160523*  |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 1604056 | 24124     | 40       | 20180613*  |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 2002044 | 25158     | 40       | 20200513*  |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 2305025 | 26753     | 40       | 20230705*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Glutaminsäure | 11I30-N02        | 20840     | 40       | AR-15-FG-010446-02 |
| Fagron    | Glutaminsäure | 15G31-B08-311884 | 23599     | 40       | 20150817           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 1907031 | 24788                | 40       |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 2008026 | 25405                | 40       |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 2305025 | 26753SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge     | Spektren |
|-----------|---------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 2008026-01 | 1        |
| Euro OTC  | Glutaminsäure | 28071505   | 1        |
| Fagron    | Glutaminsäure | 3031502    | 1        |

- 222 159 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutaminsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 222 159         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9001 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20840     | 20840              | 0,00                      | 170,67                          |
| 22562     | 22562              | 0,00                      | 176,62                          |
| 23599     | 22562              | 7,68                      | 186,70                          |
| 24124     | 24124              | 0,00                      | 173,41                          |
| 25158     | 25158              | 0,00                      | 160,89                          |
| 26753     | 26753              | 0,00                      | 165,50                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Glutathion</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20366-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glutathion; Glutathionum; L-Glutathion; L-Glutathionum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glutathion              | 6     | 7     | 12    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Glutamin      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glutaminsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 82,46                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Glutathion | 1102019-02       | 21788     | 60       | AR-15-FG-008218-01 |
| Euro OTC  | Glutathion | 1703008          | 23143     | 40       | 20170327*          |
| Euro OTC  | Glutathion | 1808036          | 24314     | 40       | 20180919*          |
| Euro OTC  | Glutathion | 2002042          | 25250     | 40       | 20200622*          |
| Euro OTC  | Glutathion | 2007021          | 25337     | 40       | 20200810*          |
| Fagron    | Glutathion | 18C01-B08-347604 | 24059     | 40       | 20180416           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Glutathion | 1711009          | 23729     | 40       |
| Euro OTC  | Glutathion | 1901052          | 24491     | 40       |
| Euro OTC  | Glutathion | 1905011          | 24675     | 40       |
| Euro OTC  | Glutathion | 2105017          | 25680     | 40       |
| Euro OTC  | Glutathion | 2205027          | 26436     | 40       |
| Fagron    | Glutathion | 19B04-B04-365527 | 25439     | 40       |
| Fagron    | Glutathion | 22K21-B03-230393 | 26978     | 40       |
| Fagron    | Glutathion | 22K21-B03-230393 | 26978SI   | 20       |

- 173 943 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz   | Charge     | Spektren |
|-------------------------|------------|------------|----------|
| Changsha Huir           | Glutathion | 2201190    | 1        |
| Euro OTC                | Glutathion | 1905011-01 | 1        |
| Euro OTC                | Glutathion | 2002042-01 | 13       |
| Fagron                  | Glutathion | 14H21-B02  | 1        |
| Farmalabor              | Glutathion | P1700811   | 1        |
| Shangei tengben Biot... | Glutathion | B210411    | 1        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B200617    | 1        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B210107    | 1        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B210115    | 1        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B210413    | 2        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B210530    | 1        |
| Vivatis Pharma          | Glutathion | B220117    | 1        |

- 222 137 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 296 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutathion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 300             | 0              | 173 943         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 25              | 0              | 222 137         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 76,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21788     | 21788              | 0,00                      | 166,01                          |
| 23143     | 23143              | 0,00                      | 170,93                          |
| 24059     | 25337              | 13,03                     | 175,10                          |
| 24314     | 24314              | 0,00                      | 147,39                          |
| 25250     | 25250              | 0,00                      | 159,57                          |
| 25337     | 25337              | 0,00                      | 163,23                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Glycin</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20823-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glycin                  | 11    | 14    | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glycin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|        | Art der Abgrenzung                                     |
|--------|--------------------------------------------------------|
| Leucin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Alanin   | 101,51                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Glycin   | 13157303 | 21687     | 60       | 20130625           |
| Caelo     | Glycin   | 14147006 | 21818     | 60       | AR-16-FG-012263-01 |
| Caelo     | Glycin   | 15262518 | 23124     | 40       | 20150910           |
| Caelo     | Glycin   | 170265   | 23295     | 40       | 20170315*          |
| Caelo     | Glycin   | 173493   | 23834     | 40       | 20180117*          |
| Caelo     | Glycin   | 20001656 | 25218     | 40       | 20200703*          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Glycin   | 22002518   | 26368     | 40       | 20220926*          |
| Caelo     | Glycin   | 22002518   | 26368SI   | 20       | 20220926*          |
| Euro OTC  | Glycin   | 1402022-01 | 21284     | 40       | 20140328           |
| Euro OTC  | Glycin   | 1402022-01 | 21534     | 60       | AR-15-FG-005430-01 |
| Euro OTC  | Glycin   | 1801005    | 23912     | 40       | 20180125*          |
| Fagron    | Glycin   | 12G13-N04  | 20823     | 40       | 1401163            |
| Fagron    | Glycin   | 13G09-N03  | 21276     | 40       | 20120711           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 571 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 590 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Glycin   | 191009   | 24507     | 40       |
| Caelo     | Glycin   | 23002306 | 26957     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 1605035  | 22683     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 1704015  | 23387     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 1906006  | 24793     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 1911011  | 25103     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2005028  | 25291     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2009013  | 25424     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Glycin   | 2101030          | 25529     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2203024          | 26038     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2301025          | 26647     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2307011          | 26890     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2307010          | 26891     | 40       |
| Fagron    | Glycin   | 23G05-B12-230974 | 26987     | 40       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2203024          | 26038SI   | 10       |
| Euro OTC  | Glycin   | 2301025          | 26647SI   | 20       |

- 173 653 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz | Charge           | Spektren |
|----------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                | Glycin   | 14147005         | 1        |
| Caelo                | Glycin   | 15262502         | 2        |
| Caelo                | Glycin   | 15262503         | 1        |
| Caelo                | Glycin   | 15262504         | 1        |
| Caelo                | Glycin   | 15262518         | 1        |
| Caelo                | Glycin   | 17026502         | 1        |
| Caelo                | Glycin   | 19100902         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glycin   | 17349306         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glycin   | 19100902         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Glycin   | 19100903         | 2        |
| Euro OTC             | Glycin   | 1801005-01       | 1        |
| Euro OTC             | Glycin   | 1906006-01       | 1        |
| Euro OTC             | Glycin   | 2101030-01       | 4        |
| Euro OTC             | Glycin   | 2203024-01       | 3        |
| Fagron               | Glycin   | 19E29-B04-366853 | 1        |
| Fagron               | Glycin   | 20J13-F06-374988 | 1        |
| Fagron               | Glycin   | 20J13-F06-376061 | 4        |
| Sanacorp             | Glycin   | 17349306         | 1        |

- 222 131 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 560             | 0              | 148 571         |
| Typ B | 0              | 590             | 0              | 173 653         |
| Typ C | 0              | 31              | 0              | 222 131         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9831 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 80,6452 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20823     | 20823              | 0,00                      | 196,71                          |
| 21276     | 20823              | 13,72                     | 198,65                          |
| 21284     | 21534              | 13,30                     | 183,03                          |
| 21534     | 21534              | 0,00                      | 179,94                          |
| 21687     | 21534              | 15,24                     | 184,94                          |
| 21818     | 21818              | 0,00                      | 212,66                          |
| 23124     | 20823              | 31,61                     | 193,61                          |
| 23295     | 23295              | 0,00                      | 210,39                          |
| 23834     | 23834              | 0,00                      | 184,21                          |
| 23912     | 23912              | 0,00                      | 181,28                          |
| 25218     | 25218              | 0,00                      | 205,83                          |
| 26368     | 26368              | 0,00                      | 183,68                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Glycopyrroniumbromid                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 23076-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Glycopyrroniumbromid; Glycopyrronii bromidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Glycopyrroniumbromid    | 6     | 3     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Clobetasolpropionat | 111,94                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 16E09-B08-331027 | 23076     | 40       | 1707615    |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 16E09-B08-331027 | 23077     | 40       | 20160530   |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 18C30-B07-350744 | 24183     | 40       | 20180502   |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 18G25-B01-356318 | 24575     | 40       | 20180907   |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 20B03-F12-368270 | 25440     | 40       | 20200228   |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 22B10-B05-219477 | 26285     | 40       | 20220624   |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 23C02-B07-228663 | 26669     | 40       | 20230321   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.



- 148851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 17D28-B04-341606 | 23939                | 40       |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21A08-F03-376481 | 25742                | 50       |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21H13-B22-215731 | 25906                | 40       |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21H13-B22-215731 | 25906SI              | 10       |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 22B10-B05-219477 | 26285SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 23C02-B07-228663 | 26669SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174063 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 18C30-B07-350744 | 3        |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21A08-F03-376481 | 2        |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21H13-B22-215731 | 1        |
| Fagron    | Glycopyrroniumbromid | 21H13-B22-217575 | 1        |

- 222 155 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycopyrroniumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 7               | 0              | 222 155         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23076     | 23076                  | 0,00                         | 132,46                             |
| 23077     | 23076                  | 2,71                         | 132,08                             |
| 24183     | 23076                  | 6,36                         | 131,02                             |
| 24575     | 23076                  | 10,03                        | 130,77                             |
| 25440     | 23076                  | 12,42                        | 130,29                             |
| 26285     | 23076                  | 13,36                        | 129,11                             |
| 26669     | 23076                  | 14,19                        | 129,51                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Gramicidin</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20203-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Gramicidin              | 6     | 3     | 9     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tyrothricin        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Uridin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat   | 64,88                  | —                              |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Tyrothricin          | >50                    | 52,43                          |
| Fluocinolonacetamid  | >50                    | 99,37                          |
| Methylprednisolon    | >50                    | 99,68                          |
| Triamcinolonacetamid | >50                    | 104,32                         |
| Prednisolon          | >50                    | 125,28                         |
| Betamethason         | >50                    | 165,20                         |
| Dexamethason         | >50                    | 169,13                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Gramicidin | 13J15-N02        | 21253     | 40       | AR-15-FG-000813-01 |
| Fagron    | Gramicidin | 17E09-B02-341211 | 23744     | 40       | AR-18-FG-008970-02 |
| Fagron    | Gramicidin | 18A19-B14-350428 | 24171     | 40       | 20180704           |
| Fagron    | Gramicidin | 18L20-B01-358528 | 24571     | 40       | 20190320           |
| Fagron    | Gramicidin | 19D30-B01-195185 | 25181     | 40       | 20190619           |
| Fagron    | Gramicidin | 21G10-B12-213720 | 26326     | 40       | 20210928           |
| Fagron    | Gramicidin | 21G10-B12-213720 | 26326SI   | 20       | 20210928           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Gramicidin | 14C07-B06-292886 | 21544     | 40       |
| Fagron    | Gramicidin | 15H18-B01-316269 | 22748     | 40       |
| Fagron    | Gramicidin | 20I29-B07-200272 | 25587     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Fagron    | Gramicidin |                  | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 11F-24-N03       | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 12K22-N12        | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 14H06-B03-297614 | 2        |
| Fagron    | Gramicidin | 15C11-B04-306766 | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 15H18B01316269   | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 17E09-B02-341211 | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 20129-B07-200272 | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 20I29B07200272   | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | 21G10B12213720   | 1        |
| Fagron    | Gramicidin | B3200266         | 1        |

- 222 150 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gramicidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 222 150         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21253     | 21253              | 0,00                      | 115,22                          |
| 23744     | 23744              | 0,00                      | 118,25                          |
| 24171     | 23744              | 4,71                      | 118,26                          |
| 24571     | 21253              | 9,17                      | 128,54                          |
| 25181     | 23744              | 4,94                      | 124,76                          |
| 26326     | 23744              | 6,14                      | 125,75                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Griseofulvin                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20939-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Griseofulvin            | 4     | 2     | 57    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Riboflavin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ethylhydrogenfumarat-Calcium | 79,20                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Griseofulvin | 13D19-N03        | 20939     | 40       | 1401419    |
| Fagron    | Griseofulvin | 14E16-B01-296834 | 21725     | 60       | 20140526   |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-330832 | 23594     | 40       | 20160713   |
| Fagron    | Griseofulvin | 22K14-B07-213300 | 26459     | 40       | 20221123   |
| Fagron    | Griseofulvin | 22K14-B07-213300 | 26459SI   | 20       | 20221123   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-345995 | 23996     | 40       |
| Fagron    | Griseofulvin | 18L04_B01-357660 | 24440     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 124 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------|-------------------|----------|
| AHD       | Griseofulvin | 17L05-B05-349129  | 1        |
| AHD       | Griseofulvin | 18L04-B01-357660  | 1        |
| AHD       | Griseofulvin | 18L04-B01-361614  | 1        |
| AHD       | Griseofulvin | 18L04-B01-357660  | 1        |
| Bombastus | Griseofulvin | 15L03-HH150640    | 1        |
| Bombastus | Griseofulvin | 16F13-B06-326073  | 1        |
| Bombastus | Griseofulvin | 17L05-B05-345996  | 1        |
| Caelo     | Griseofulvin | 100910            | 1        |
| Caelo     | Griseofulvin | 16F13-B06-323068  | 1        |
| Caelo     | Griseofulvin | 16F13-B06-326074  | 1        |
| Caelo     | Griseofulvin | 16F13-B06-330833  | 1        |
| Euro OTC  | Griseofulvin |                   | 1        |
| Euro OTC  | Griseofulvin | 14E16-B01-300367  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 10F03-N12         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 11J11-N13         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 12D04-N12         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 12F18-N04         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 130922            | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13D19-N03         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13F12-N22         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13L13-B08         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13L-13B08         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13L13-B08-290316  | 4        |
| Fagron    | Griseofulvin | 13L13-B08-290317  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 140410            | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 14E16-B01-300366  | 3        |
| Fagron    | Griseofulvin | 14E16-B01-300367  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15062015A         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15810-B06         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15B10-B06         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15B10-B06-306547  | 9        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15B10-B06-306663  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15B10-B06-396547  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15103-b04-315624  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15L03-B04-315624  | 3        |
| Fagron    | Griseofulvin | 15L03-B315624     | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-323067  | 3        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-323068  | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-326073  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16f13-b06-326074  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-330832  | 4        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16f13-b06-330833  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13B06330833    | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 16F13-B06-330833  | 4        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17-L05-352461     | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05         | 5        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-345995  | 3        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-34999   | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-351232  | 4        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05B05352461    | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-352461  | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-355075  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L005-B05-352461 | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05         | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-352461  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 17L05-B05-351232  | 1        |
| Fagron    | Griseofulvin | 18L04-B01         | 2        |
| Fagron    | Griseofulvin | 18L04-B01-357660  | 3        |
| Fagron    | Griseofulvin | 18L04-B01-357661  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz     | Charge           | Spektren |
|---------------------|--------------|------------------|----------|
| Fagron              | Griseofulvin | 18L04-B01-359072 | 2        |
| Fagron              | Griseofulvin | 18L04-B01-359073 | 2        |
| Fagron              | Griseofulvin | 18L04-B01-361614 | 3        |
| Fagron              | Griseofulvin | 18L04-B01-361615 | 3        |
| Fagron              | Griseofulvin | 18L04-B01-357660 | 1        |
| Fagron              | Griseofulvin | HH160510         | 1        |
| Fagron              | Griseofulvin | HH171022         | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG | Griseofulvin | 16F13-B06-323067 | 1        |
| Fargon/Sanacorp     | Griseofulvin | 17L05-B05-351231 | 1        |
| Gehe                | Griseofulvin | 15B10-B06-306547 | 2        |
| LAP                 | Griseofulvin | 15L03-B04-315624 | 1        |
| Noweda              | Griseofulvin | 16F13-B06-330833 | 1        |
| Noweda              | Griseofulvin | 17L05-B05-345995 | 2        |
| Phönix Gotha        | Griseofulvin | 140410           | 1        |
| Sanacorp/ F         | Griseofulvin | 12B06-N07        | 1        |
| Sanacorp            | Griseofulvin | 17L05-B05-345995 | 1        |

- 222 038 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 246 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Griseofulvin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 110             | 14             | 222 038         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 88,7097 % (> 86,2903 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20939     | 20939              | 0,00                      | 120,43                          |
| 21725     | 20939              | 14,23                     | 122,42                          |
| 23594     | 20939              | 7,73                      | 129,30                          |
| 26459     | 20939              | 10,65                     | 129,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Guaifenesin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20551-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum; Guajacolum glycerinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Guaifenesin             | 8     | 13    | 19    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 75,14                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Guaifenesin | 163333           | 23051     | 40       | 20161221*  |
| Caelo     | Guaifenesin | 172496           | 23644     | 40       | 20171005*  |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1212002-01       | 21287     | 40       | 20121214   |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1506044          | 21864     | 60       | 20150708*  |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1605005          | 22555     | 40       | 20160525*  |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1910023          | 24941     | 40       | 20191114*  |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2206012          | 26219     | 40       | 20220715*  |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2206012          | 26219SI   | 20       | 20220715*  |
| Fagron    | Guaifenesin | 22H03-B01-227258 | 26549     | 40       | 20220823   |
| Fagron    | Guaifenesin | 22H03-B01-227258 | 26549SI   | 20       | 20220823   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 540 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Guaifenesin | 190134  | 24518     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1701011 | 22993     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1706006 | 23551     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1710033 | 23741     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1802001 | 23949     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1804004 | 24076     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1809011 | 24316     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1901047 | 24474     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 1906008 | 24801     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2007006 | 25245     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2002034 | 25292     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2102012 | 25601     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2306003 | 26770     | 40       |
| Euro OTC  | Guaifenesin | 2306003 | 26770SI   | 20       |

- 173 703 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo              | Guaifenesin | 1212002-01       | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 12277307         | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 12277311         | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 15302502         | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 15F30-b06-317816 | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 16135507         | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 1706006          | 1        |
| Caelo              | Guaifenesin | 18018302         | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1701011-01       | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1706006-01       | 3        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1804004-01       | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1809011-01       | 2        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 18GF06347        | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1906008-01       | 4        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 1910023-01       | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 2002034-01       | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 2007006-01       | 3        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 2102012-01       | 1        |
| Euro OTC           | Guaifenesin | 2206012-01       | 1        |
| Phoenix 05.07.2014 | Guaifenesin | 1402023-01       | 2        |

- 222 133 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 288 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaifenesin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 540             | 0              | 173 703         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 29              | 0              | 222 133         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 79,3103 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21287     | 21864              | 16,41                     | 242,56                          |
| 21864     | 21864              | 0,00                      | 242,54                          |
| 22555     | 22555              | 0,00                      | 238,23                          |
| 23051     | 23051              | 0,00                      | 244,04                          |
| 23644     | 23644              | 0,00                      | 243,61                          |
| 24941     | 24941              | 0,00                      | 243,71                          |
| 26219     | 26219              | 0,00                      | 241,65                          |
| 26549     | 23051              | 5,51                      | 243,45                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Harnstoff**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20017-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Harnstoff; Urea pura; Ureum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Harnstoff               | 11    | 16    | 578   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 119,07                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Harnstoff | 15154103         | 22315     | 60       | 20150722   |
| Caelo     | Harnstoff | 15154103         | 22315SI   | 60       | 20150722   |
| Caelo     | Harnstoff | 161074           | 22466     | 60       | 20160509*  |
| Caelo     | Harnstoff | 170216           | 23033     | 40       | 20170202*  |
| Caelo     | Harnstoff | 18023003         | 24294     | 40       | 20180216   |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1404024-01       | 21537     | 60       | 20140519   |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1601044          | 22376     | 40       | 20160208*  |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1604044          | 22552     | 40       | 20160512*  |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2102002          | 25549     | 40       | 20210205*  |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2301020          | 26518     | 40       | 20230125*  |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2301020          | 26518SI   | 40       | 20230125*  |
| Fagron    | Harnstoff | 12F25-N05        | 20712     | 40       | 20120724   |
| Fagron    | Harnstoff | 14I18-B03-303581 | 22317     | 60       | 20141003   |
| Fagron    | Harnstoff | 14I18-B03-303581 | 22317SI   | 60       | 20141003   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 680 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 451 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1180 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Harnstoff | 180242           | 24042                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 180230           | 24043                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 190316           | 24550                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 21002313009      | 25930                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 22002605         | 26355                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 23001146         | 26892                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1702023          | 23156                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1707015          | 23535                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1804007          | 24078                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1811012          | 24340                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1908016          | 24865                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2004010          | 25143                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2109001          | 25829                | 50       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2205037          | 26198                | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2309011          | 26923                | 40       |
| Fagron    | Harnstoff | 21L08-B04-219541 | 26165                | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 170216           | 23033SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 18023003         | 24294SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 21002313009      | 25930SI              | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 22002605         | 26355SI              | 40       |
| Caelo     | Harnstoff | 23001146         | 26892SI              | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1604044          | 22552SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1702023          | 23156SI              | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1804007          | 24078SI              | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 1811012          | 24340SI              | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Harnstoff | 2109001          | 25829SI   | 50       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2205037          | 26198SI   | 40       |
| Euro OTC  | Harnstoff | 2309011          | 26923SI   | 40       |
| Fagron    | Harnstoff | 21L08-B04-219541 | 26165SI   | 40       |

- 173 063 Spektren aus insgesamt 3448 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6215 Spektren von 1255 *Apo-Ident*-Kunden aus 596 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 575 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
|           | Harnstoff |                  | 3        |
|           | Harnstoff | 12111808         | 1        |
|           | Harnstoff | 20003817006      | 1        |
|           | Harnstoff | 21002313009      | 1        |
|           | Harnstoff | 21002313015      | 1        |
|           | Harnstoff | 22002605001      | 2        |
|           | Harnstoff | 22002605003      | 6        |
|           | Harnstoff | 22002605005      | 1        |
|           | Harnstoff | 22002605008      | 2        |
|           | Harnstoff | 22002605009      | 7        |
|           | Harnstoff | 22002605010      | 9        |
|           | Harnstoff | 2200265001       | 1        |
|           | Harnstoff | 2200605009       | 1        |
|           | Harnstoff | 2205037-01       | 2        |
|           | Harnstoff | 2205037-02       | 1        |
|           | Harnstoff | 23001146001      | 1        |
|           | Harnstoff | 23001146002      | 4        |
|           | Harnstoff | 23J00550         | 1        |
| ACM       | Harnstoff | KNC0236J16       | 2        |
| ACM       | Harnstoff | KNC0557J15       | 3        |
| ACM       | Harnstoff | KNC1795J14       | 1        |
| AEP       | Harnstoff | 22002605001      | 2        |
| AHC       | Harnstoff | 15154110         | 1        |
| AHD       | Harnstoff | 14E07-B05-293469 | 1        |
| AHD       | Harnstoff | 18023007         | 2        |
| AHD       | Harnstoff | 2301020-01       | 2        |
| AHD       | Harnstoff | 3514E-02544      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Ahde 27.11.17             | Harnstoff | 16107422         | 1        |
| Alliance health           | Harnstoff | 14E07-B05-297167 | 1        |
| Alliance Healthcare       | Harnstoff | 12111823         | 1        |
| Alliance                  | Harnstoff | 102002-012       | 1        |
| Allianz Healthcare        | Harnstoff | 19031604         | 1        |
| Anzag / Noweda            | Harnstoff | 13064206         | 1        |
| Anzag 17.04.13 ek:6,84EUR | Harnstoff | 12111823         | 1        |
| Anzag/Henry Lamotte       | Harnstoff | 13-18-B03-303581 | 1        |
| Anzag                     | Harnstoff | 12111801         | 1        |
| anzag                     | Harnstoff | 14E07-B05-293469 | 1        |
| Anzag                     | Harnstoff | 16107411         | 1        |
| Anzag                     | Harnstoff | 19031614         | 1        |
| Anzag                     | Harnstoff | 22002605010      | 1        |
| Apotheke                  | Harnstoff | 920A-07062       | 1        |
| Audor Pharma              | Harnstoff | 2102002-01       | 2        |
| Audor Pharma              | Harnstoff | PU145            | 1        |
| Beiersdorf AG             | Harnstoff | 14/18-B03-303576 | 1        |
| Beiersdorf                | Harnstoff | 15154112         | 1        |
| Beyvers/AHD               | Harnstoff | 15087104         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 11150721         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 14107108         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 15087107         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 15154104         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 1601044-01       | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 16107424         | 2        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 1707015-01       | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 18023004         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 18023010         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 18023012         | 1        |
| Bombastus                 | Harnstoff | 1804007-01       | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff |                  | 10       |
| Caelo                     | Harnstoff | 10038587         | 4        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10038593         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10081208         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10116            | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10169722         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10169726         | 3        |
| Caelo                     | Harnstoff | 1019E-02544      | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 1061801          | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 107063           | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 10823004         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 110087-3         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 1113A-025        | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150702         | 2        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150703         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150713         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150714         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150721         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150722         | 3        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150725         | 3        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150736         | 4        |
| Caelo                     | Harnstoff | 11150738         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 1171003          | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 118023004        | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111801         | 4        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111802         | 8        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111803         | 1        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111804         | 4        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111806         | 5        |
| Caelo                     | Harnstoff | 12111807         | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Harnstoff       | 12111808         | 9               |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111809         | 12              |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111810         | 14              |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111820         | 11              |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111822         | 16              |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111823         | 9               |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111826         | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111828         | 20              |
| Caelo            | Harnstoff       | 12111834         | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1211804          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1211806          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1211808          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1211809          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1211820          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1222             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 12312478         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1234             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 123456           | 4               |
| Caelo            | Harnstoff       | 123566           | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1236             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1241017          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 12L10-N08        | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13042015B        | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13062415         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1306412          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064201         | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064202         | 12              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064203         | 11              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064206         | 18              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064207         | 18              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064212         | 23              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064213         | 5               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064214         | 13              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064215         | 24              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064217         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1306422          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064221         | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064223         | 33              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064224         | 2               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064226         | 13              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064227         | 5               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064228         | 23              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064230         | 15              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064231         | 9               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064232         | 17              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064233         | 17              |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064236         | 9               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13064239         | 2               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13072015B        | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1317B02-287602   | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1364212          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 13E21-N05        | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 14/18-B03-303581 | 2               |
| Caelo            | Harnstoff       | 14011513         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 14064233         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1407109          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 14107101         | 13              |
| Caelo            | Harnstoff       | 14107102         | 27              |
| Caelo            | Harnstoff       | 14107103         | 8               |
| Caelo            | Harnstoff       | 14107108         | 10              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Harnstoff | 14107109           | 21       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107112           | 20       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107113           | 17       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107117           | 10       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107118           | 8        |
| Caelo     | Harnstoff | 14107119           | 25       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107120           | 10       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107122           | 17       |
| Caelo     | Harnstoff | 14107424           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14107428           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14197118           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14E07-B05-289706   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14E07-B05-293469   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14I18-B03          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 14I18-B03-303581   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1501232            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1508/104           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 15087102           | 8        |
| Caelo     | Harnstoff | 15087103           | 23       |
| Caelo     | Harnstoff | 15087104           | 20       |
| Caelo     | Harnstoff | 15087105           | 12       |
| Caelo     | Harnstoff | 15087107           | 20       |
| Caelo     | Harnstoff | 15087110           | 26       |
| Caelo     | Harnstoff | 151154112          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1514107            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1514109            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1514110            | 2        |
| Caelo     | Harnstoff | 1514112            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 15145112           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1515404            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 151541             | 2        |
| Caelo     | Harnstoff | 15154101           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 15154103           | 51       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154104           | 97       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154107           | 23       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154109           | 10       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154110           | 43       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154111           | 44       |
| Caelo     | Harnstoff | 151541111          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 15154112           | 50       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154113           | 27       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154116           | 16       |
| Caelo     | Harnstoff | 15154116I-020117/1 | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1517E-02544        | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 15299506           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 16/13-B02-332593   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 160125/2           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1604044-01         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 160612/3           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 160620UP           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1607406            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1607407            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1607417            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1607422            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 161017411          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1610407            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1610426            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 161072422          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 16107248           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 161074             | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Harnstoff       | 16107404             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107405             | 13              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107406             | 23              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107407             | 42              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107408             | 2               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107411             | 40              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107412             | 100             |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107413             | 11              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107416             | 19              |
| Caelo            | Harnstoff       | 161074165325         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107417             | 36              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107417-60717/1     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107418             | 35              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107419             | 26              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107420             | 59              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107422             | 51              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107423             | 12              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107424             | 89              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107425             | 7               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107426             | 27              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107427             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107428             | 31              |
| Caelo            | Harnstoff       | 16107429             | 10              |
| Caelo            | Harnstoff       | 1610743              | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 161107417            | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 161122-1315          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16D22-B02-322526     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16I13-B02-330166     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 16I13-B02-332953     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 17011405             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1702023-01           | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 17021601             | 5               |
| Caelo            | Harnstoff       | 170509UP/16107407    | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1707015-01           | 2               |
| Caelo            | Harnstoff       | 17101310             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 17107429             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 17321206             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18012012             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1802003              | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 180223003            | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023001             | 18              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023003             | 64              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023003-20180830Ma2 | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023004             | 164             |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023006             | 73              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023007             | 46              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023007P-190225-12  | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023008             | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023010             | 75              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023011             | 106             |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023012             | 110             |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023015             | 106             |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023016             | 8               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023018             | 55              |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023019             | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 18023022             | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1802304              | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1802310              | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1802401              | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 1802402              | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Harnstoff | 18024201           | 58       |
| Caelo     | Harnstoff | 18024202           | 58       |
| Caelo     | Harnstoff | 18024210           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1803003            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 180322H/18024202   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1804007-01         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 18109801           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 18203012           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1823004            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1824202            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 18G04-B03-353339   | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19016003           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031              | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031314           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316001          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316002          | 9        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316003          | 108      |
| Caelo     | Harnstoff | 190316003/4520     | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316003-1        | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316004          | 102      |
| Caelo     | Harnstoff | 190316005          | 3        |
| Caelo     | Harnstoff | 190316006          | 41       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031602           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031603           | 8        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031604           | 86       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031605           | 60       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031606           | 51       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031607           | 4        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031609           | 47       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031610           | 45       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031611           | 7        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031612           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031614           | 47       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031615           | 57       |
| Caelo     | Harnstoff | 19031616           | 8        |
| Caelo     | Harnstoff | 19031616P-200402-3 | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190318003          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190319614          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 190321604          | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1903604            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19041703           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 19061615           | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 1908019-01         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 2/20141507         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 200001171004       | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 2000011710054      | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 200003817013       | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 200003817016       | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 2000117002         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 20001171002        | 10       |
| Caelo     | Harnstoff | 20001171003        | 11       |
| Caelo     | Harnstoff | 20001171004        | 68       |
| Caelo     | Harnstoff | 200011711002       | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 200011711004       | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 2000171004         | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 2000381            | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 20003817001        | 1        |
| Caelo     | Harnstoff | 20003817002        | 25       |
| Caelo     | Harnstoff | 20003817004        | 14       |
| Caelo     | Harnstoff | 20003817005        | 5        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817006      | 6               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817008      | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817010      | 4               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817011      | 14              |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817012      | 21              |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817013      | 42              |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817014      | 7               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817015      | 53              |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817016      | 25              |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817017      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2000381705       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817061      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20003817105      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2000387004       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2001171004       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20013100721      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20031514         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2003817006       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 200401001        | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2004010-01       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20130912-4       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2016142709       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 20A30-B16-196837 | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 210002313009     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2100231008       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2100231009       | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2100231017       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2100231300       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313002      | 5               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313004      | 34              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313005      | 4               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313006      | 46              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313007      | 27              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313008      | 5               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313009      | 12              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313013      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313014      | 22              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313015      | 26              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313016      | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21002313017      | 14              |
| Caelo            | Harnstoff       | 21003006231      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2100313007       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 210231304        | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21041802         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21051304         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2109212544       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 211100231006     | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 21111806         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2116A-02544      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605001      | 12              |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605002      | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605003      | 3               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605005      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605009      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22002605010      | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2200605001       | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 22111305         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 230320/2         | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2324534          | 1               |
| Caelo            | Harnstoff       | 2416I-02544      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge              | Spektren |
|-------------------------|-----------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Harnstoff | 24882000381715      | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 25082015A           | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 26071304            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 2738                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 30031304            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 3012A-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 3017E-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 314Q2544            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 3270                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 3357                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 34567890            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 4013Q2544           | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 4111M-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 4116M-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 4517M-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 4914I-02544         | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 502172207           | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 5061410             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 5100                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 5208                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 54215               | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 568900              | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 6101703             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 62/AKD49            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 63/AKD4             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 813051Up            | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 84(18023010)        | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 85(18023012)        | 2        |
| Caelo                   | Harnstoff | 88(20003817002)     | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 9031606             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 9031615             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | 9240908             | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | AKD6                | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | Caelo13064233       | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | P171218UP08/18      | 1        |
| Caelo                   | Harnstoff | Validierungsmessung | 1        |
| Caecolo/Gehe            | Harnstoff | 16107424            | 1        |
| Caecolo/Noweda          | Harnstoff | 14107112            | 1        |
| Caecolo/Noweda          | Harnstoff | 18023004            | 1        |
| Caerlo                  | Harnstoff | 18023018            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Harnstoff | 15087107            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Harnstoff | 190316004           | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Harnstoff | 19031604            | 1        |
| Caesar & Loretz / Gehe  | Harnstoff | 16107428            | 1        |
| Caesar & Loretz /Phönix | Harnstoff | 21002313006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 20003817012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 15154111            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 18023010            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 19031603            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 20003817012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 16107417            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 17347901            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 18023003            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 20003817011         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 21002313005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 19031605            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 21002313002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 190316003           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 19031616            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff | 21002313004         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031610      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316003     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 11150736      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 12111804      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 12111810      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 12111822      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 12111828      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 13064206      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 13064212      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/ AEP | Harnstoff       | 20001171004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031605      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031606      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817013   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031610      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031606      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023015      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031610      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/A    | Harnstoff       | 21002313007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/All  | Harnstoff       | 190316005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023018      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031611      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Harnstoff       | 19031614      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023015      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031606      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 18023011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 18023011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 190316003     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 190316006     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 19031604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 19031604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 19031609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 19031614      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 20001171003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 20001171004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 20001171004   | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 20003817006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 20003817016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Harnstoff       | 21002313004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023019      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031603      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031610      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031616      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/kehr | Harnstoff       | 18023007      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 18023015      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 18023019      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 190316002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 190316003     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 19031616      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Harnstoff       | 22002605001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031614      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Harnstoff       | 20003817012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031606      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313015   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 18023006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031603      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031611      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817015   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 190316006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031606      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 19031615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20001171004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 20003817015   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Harnstoff       | 21002313007   | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff       | 22002605001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Harnstoff       | AP210316-01   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 12111822      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 13064206      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 1306421       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 13064223      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 15087103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 15087105      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 15154104      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 16107411      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 16107417      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 16107419      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023004      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023008      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023010      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023011      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023012      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023013      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023015      | 23              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023016      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023018      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023019      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18023022      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 18024201      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 190316002     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 190316003     | 26              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 190316004     | 44              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 190316005     | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 190316006     | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031602      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031603      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031604      | 21              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031605      | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031606      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031607      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031608      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031609      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031610      | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031611      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031612      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031614      | 16              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031615      | 20              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19031616      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 19032609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20000092002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20001171002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20001171003   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20001171004   | 31              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 2000171004    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817002   | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817004   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817006   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817010   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817011   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817012   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Harnstoff       | 20003817013   | 12              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 20003817014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 20003817015 | 22       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 20003817016 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313004 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313006 | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313007 | 20       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313008 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313009 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313014 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313015 | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 21002313017 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 22002605001 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 22002605003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 22002605009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 22002605010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH7Gehe | Harnstoff | 20003817015 | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Harnstoff | 19031614    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Harnstoff | 18023012    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Harnstoff | 190316004   | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Harnstoff | 19031609    | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Harnstoff | 18023007    | 2        |
| Caesar & Loretz/Gehe      | Harnstoff | 19031606    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Harnstoff | 190316003   | 1        |
| Caesar & Loretz           | Harnstoff | 16107426    | 1        |
| Caesar & Loretz           | Harnstoff | 18023004    | 2        |
| Caesar & Loretz           | Harnstoff | 18024201    | 1        |
| Caesar & Loretz           | Harnstoff | 20003817002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Harnstoff | 13064203    | 1        |
| Caesar u Loretz           | Harnstoff | 12111828    | 1        |
| Caesar und Loretz Gm. . . | Harnstoff | 18023015    | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH    | Harnstoff | 20001171004 | 1        |
| Caesar und Loretz         | Harnstoff | 16107420    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Harnstoff | 14107113    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Harnstoff | 15087110    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH D. . . | Harnstoff | 12111808    | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH,P. . . | Harnstoff | 16107411    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ . . . | Harnstoff | 18023001    | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Harnstoff | 13064217    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Harnstoff | 13064231    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Harnstoff | 14107101    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Harnstoff | 15154111    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Harnstoff | 16107417    | 1        |
| Caesar&loretz,Anzag       | Harnstoff | 11150738    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Harnstoff | 11150713    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Harnstoff | 12111806    | 3        |
| Caesar&Loretz/Caesar. . . | Harnstoff | 15154104    | 1        |
| Caesar&Loretz             | Harnstoff | 16107428    | 1        |
| Caesar/Lorenz             | Harnstoff | 12111822    | 1        |
| Caesar/Noweda             | Harnstoff | 12111823    | 1        |
| Caesar/Noweda             | Harnstoff | 13064208    | 1        |
| CaesarLoretz/Gehe         | Harnstoff | 16107407    | 1        |
| CaesarLoretz/Gehe         | Harnstoff | 16107418    | 1        |
| CaesarLoretz/Gehe         | Harnstoff | 18023004    | 1        |
| Caeser & Loretz GmbH/AEP  | Harnstoff | 21002313006 | 1        |
| Caeser / Gehe             | Harnstoff | 15154109    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caesar und Loretz GmbH  | Harnstoff       | 18023018             | 1               |
| Caleo/Noveda            | Harnstoff       | 20003817011          | 1               |
| Caleo                   | Harnstoff       | 18023018             | 1               |
| Calo/AHD                | Harnstoff       | 15154104             | 1               |
| Castor/Phönix           | Harnstoff       | 15154104             | 1               |
| Cealo/AHD               | Harnstoff       | 16107417             | 1               |
| Cealo/Gehe              | Harnstoff       | 20003817015          | 1               |
| Cealo/Jenne             | Harnstoff       | 220321 (21002313004) | 1               |
| Cealo/Phoenix           | Harnstoff       | 18023018             | 1               |
| Cealo/Phönix            | Harnstoff       | 13064231             | 1               |
| Cealo/Sanacorp          | Harnstoff       | 1804007-01           | 1               |
| Cealo                   | Harnstoff       | 16107416             | 1               |
| Cealo                   | Harnstoff       | 190316003            | 3               |
| Ceasar & Loretz GmbH... | Harnstoff       | 16107422             | 2               |
| Cordes/Noweda           | Harnstoff       | 17021601             | 1               |
| Dan Pharma              | Harnstoff       | D08118               | 1               |
| Delta                   | Harnstoff       | 18023004             | 1               |
| Dr. August Wolff        | Harnstoff       | 13E17N02             | 1               |
| Dr. Wolff               | Harnstoff       | 1234567              | 1               |
| Ebert & Jacobi          | Harnstoff       | 15154111             | 1               |
| Eur                     | Harnstoff       | 1707015-01           | 1               |
| EurHo/ Noweda 11.10.18  | Harnstoff       | 1804007-01           | 1               |
| EuRho/Noweda            | Harnstoff       | 1707015-01           | 1               |
| EuRho/Phönix            | Harnstoff       | 2102002-01           | 1               |
| EuRho                   | Harnstoff       | 1212007-01           | 1               |
| Eurho                   | Harnstoff       | 1404024-01           | 1               |
| EuRho                   | Harnstoff       | 150304201            | 1               |
| EuRho                   | Harnstoff       | 1702023-01           | 1               |
| EuRho                   | Harnstoff       | 1707015-01           | 1               |
| EuRho                   | Harnstoff       | 2004010-01           | 1               |
| Euro / AHD              | Harnstoff       | 1804007-01           | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       |                      | 10              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1008016-01           | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1110023-01           | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1212007-01           | 6               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1212007-02           | 3               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 13064239             | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1404024-01           | 12              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 14107101             | 2               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 14107108             | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 150304201            | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1503042-01           | 26              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1515404              | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 15154103             | 2               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 15154104             | 3               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 15154107             | 2               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 160104401            | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1601044-01           | 29              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 160404401            | 2               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1604044-01           | 30              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 16107411             | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 16107412             | 3               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 16107428             | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 16I13-B02-332953     | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1702023              | 1               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 170202301            | 4               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1702023-01           | 30              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 170701501            | 4               |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 1707015-01           | 41              |
| Euro OTC                | Harnstoff       | 18023006             | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------|-----------|------------------|----------|
| Euro OTC      | Harnstoff | 18023010         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18023012         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18023015         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18024201         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 180400701        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1804007-01       | 56       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1804007-02       | 9        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1804007-1        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18040701         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1811012_01       | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 181101201        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1811012-01       | 65       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18110-12-01      | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 18A24-B07-349015 | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 19031611         | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 190801601        | 2        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1908016-01       | 41       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1908016-16       | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 1915M-02544      | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 200401001        | 2        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2004010-01       | 33       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2004010-02       | 7        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2004010-10       | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2101002-02       | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 210200-01        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2102002          | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2102002-01       | 28       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2102002-02       | 6        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2102002-2        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2109001-01       | 12       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2205037          | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2205037-01       | 15       |
| Euro OTC      | Harnstoff | 2205037-02       | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 220537-01        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | 72/14            | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | hcvovo           | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | UP250171017      | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | V038-2017        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | V076-2016        | 1        |
| Euro OTC      | Harnstoff | V081-2018        | 3        |
| Euro/Sanacorp | Harnstoff | 1707015-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp | Harnstoff | 1804007-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp | Harnstoff | 1908016-01       | 2        |
| Fagon/Noweda  | Harnstoff | 18A24-B07-351975 | 1        |
| Fagon/Noweda  | Harnstoff | 19G11-B01        | 1        |
| Fagon/Noweda  | Harnstoff | B01-2014803      | 1        |
| Fagon/Noweda  | Harnstoff | B16-1928504      | 1        |
| Fagon/Noweda  | Harnstoff | V016-2019        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 118900-0001      | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 11C25-N01        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 11F24-N16        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 11H01-N08        | 2        |
| Fagron        | Harnstoff | 1211822          | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 1232255144       | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 123456           | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 12C20-N05        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 12F25-N05        | 5        |
| Fagron        | Harnstoff | 12I04-N06        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 12I04-N06        | 1        |
| Fagron        | Harnstoff | 12110-n08        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Harnstoff       | 12L10-N08         | 5               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13/17-1302-287602 | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13D03-N01         | 9               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13D03-N001        | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13E17-N02         | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13E21-N05         | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13J17-B02         | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13J17-B02-287602  | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13J17B02-287604   | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13J17-B02-287604  | 5               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13L20B03          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13L20-B03_289708  | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 13L20-B03-289708  | 6               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14/18-B03-303576  | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14/18B03303581    | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14/18-B03-303581  | 7               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14107117          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1418b03303581     | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1418B03303581     | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1418-B03-303581   | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07B05          | 3               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B05         | 8               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B05-289706  | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07B05293469    | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B05-293469  | 9               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E-07-B05-293469 | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B05-297165  | 4               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B05-297167  | 6               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E07-B07-293469  | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14E8900-0001      | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14I18-B03         | 4               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14I18-B03-303576  | 7               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14I18-B03-303581  | 3               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14I18-B03         | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 14I18-B03-0303581 | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 15087104          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 15154104          | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 15154112          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16/13-B02         | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16/13-B02-330166  | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16/13-B02-332953  | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1607417           | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16107407          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16107418          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16107422          | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1613-B02-328152   | 2               |
| Fagron           | Harnstoff       | 1613b02332953     | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-802-326481  | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02         | 3               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-3221532 | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-322426  | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-322526  | 6               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-322532  | 5               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22B02326481    | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-326481  | 9               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16D22-B02-36481   | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16I13-B02         | 1               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16I13-B02-328152  | 3               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16I13-B02-330166  | 4               |
| Fagron           | Harnstoff       | 16I13-B02-332953  | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Harnstoff | 1707015-01        | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 17D20-B01-335312  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 17H16-B01         | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 17H16-B01-340516  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 17H16-B01-342080  | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 18023006          | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18023012          | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18023015          | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 18024202          | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07         | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-346692  | 5        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-347410  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-3490    | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-349015  | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-351975  | 8        |
| Fagron    | Harnstoff | 18A24-B07-352707  | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 18-B03-303581     | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18G04-B03         | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18G04-B03-353339  | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 18G04-B03-35339   | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18G04-B03-355378  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 18G04-B03-355387  | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 19011-B01-194615  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 19E07-B16-162854  | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 19E07-B16-190548  | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 19e07-b16-192854  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 19E07B16192854    | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 19E07-B16-192854  | 13       |
| Fagron    | Harnstoff | 19G11_B01_192855  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 19G11-B01_194615  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 19G11-B01-194615  | 13       |
| Fagron    | Harnstoff | 20003817015       | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 2014162937        | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 2016142709        | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 2018163455        | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 20A30-B16         | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 20A30-B16-1968307 | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 20A30-b16-196837  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 20A30-B16-196837  | 7        |
| Fagron    | Harnstoff | 20A30-B16-196838  | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07-801-201907  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07-B01         | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07-B01-201455  | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07-B01-201483  | 7        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07B01201907    | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07-B01-201907  | 9        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02         | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02_210554  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02-210554  | 3        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02-210584  | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16B02214451    | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02-214451  | 4        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02-215566  | 7        |
| Fagron    | Harnstoff | 21C16-B02-215659  | 2        |
| Fagron    | Harnstoff | 21L08-B04-219541  | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 2205037           | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 235/12I04-N06     | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 20E07B01201483    | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 3613M-02544       | 1        |
| Fagron    | Harnstoff | 7L17-N01          | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                 | Harnstoff       | 9K27-M01         | 1               |
| Fagron                 | Harnstoff       | B01-2019007      | 1               |
| Fagron                 | Harnstoff       | B02-2105504      | 2               |
| Fagron                 | Harnstoff       | B03-303581       | 1               |
| Fagron                 | Harnstoff       | V018-2021        | 1               |
| Fagron                 | Harnstoff       | V041-2020        | 2               |
| Fagron                 | Harnstoff       | V073-2019        | 1               |
| Fargon/Alliance HC     | Harnstoff       | 14E07-B05-293469 | 1               |
| Fargon                 | Harnstoff       | 14e07-b05-297165 | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 15087103         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 15154112         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 16107411         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 16107417         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 16107425         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 16107428         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 18023004         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 18023010         | 1               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 18023011         | 2               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 18023018         | 2               |
| Fiebig                 | Harnstoff       | 18024201         | 1               |
| Finteler Apotheke      | Harnstoff       | 16107417         | 1               |
| Finze                  | Harnstoff       | 1264             | 1               |
| Gatt-Koller            | Harnstoff       | 1800697          | 1               |
| Gatt-Koller            | Harnstoff       | 1803268          | 3               |
| Gehe am 11.10.2017     | Harnstoff       | 16107419         | 1               |
| Gehe amax              | Harnstoff       | 16107417         | 1               |
| Gehe amax              | Harnstoff       | 16107422         | 1               |
| Gehe amax              | Harnstoff       | 18023006         | 1               |
| Gehe amax              | Harnstoff       | 190316003        | 1               |
| Gehe amax              | Harnstoff       | 19031614         | 1               |
| Gehe,05.04.17, 5,30EUR | Harnstoff       | 16107412         | 1               |
| Gehe/Fragon            | Harnstoff       | 16D22-B02-326481 | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 10038593         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 12111808         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 12111810         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 12111822         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 12111826         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 13064232         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 14107112         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 14107122         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 15087103         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 15087107         | 2               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 15154103         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 15154112         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107411         | 2               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107412         | 3               |
| GEHE                   | Harnstoff       | 16107412         | 1               |
| GEHE                   | Harnstoff       | 16107416         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107417         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107419         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107422         | 3               |
| GEHE                   | Harnstoff       | 16107422         | 1               |
| gehe                   | Harnstoff       | 16107425         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107425         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 16107428         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 18023004         | 3               |
| GEHE                   | Harnstoff       | 18023006         | 1               |
| GEHE                   | Harnstoff       | 18023007         | 1               |
| Gehe                   | Harnstoff       | 18023011         | 3               |
| gehe                   | Harnstoff       | 18023012         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Gehe                      | Harnstoff       | 18023012         | 2               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 18023015         | 2               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 18023018         | 1               |
| gehe                      | Harnstoff       | 18024201         | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 18024202         | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 1804007-01       | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 190316002        | 2               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 190316004        | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 19031604         | 2               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 19031606         | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 21002313006      | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 210200201        | 1               |
| GEHE                      | Harnstoff       | 2102313014       | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 21C16-B02        | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | 2301020-01       | 1               |
| Gehe                      | Harnstoff       | fgjghhk          | 1               |
| Geilenkirchen             | Harnstoff       | 18023011         | 1               |
| Geilenkirchen             | Harnstoff       | 18023015         | 1               |
| Gutenberg-Apotheke        | Harnstoff       |                  | 1               |
| Gutenberg-Apotheke        | Harnstoff       | 13064227         | 1               |
| Hänseler                  | Harnstoff       |                  | 3               |
| Harnstoff                 | Harnstoff       | 20003817016      | 1               |
| Hirsch                    | Harnstoff       | 810811           | 1               |
| Ichthyol/Noweda           | Harnstoff       |                  | 1               |
| Ichthyol/Phoenix          | Harnstoff       | 15154104         | 1               |
| ichtxol-Gesellschaft. ... | Harnstoff       | 18023010         | 2               |
| Infectopharm/Phönix       | Harnstoff       | 18023011         | 1               |
| Jenne 15.11.21, 4,79EUR   | Harnstoff       | 211125           | 1               |
| Jenne                     | Harnstoff       | 18023018         | 1               |
| Kehr                      | Harnstoff       | 16107418         | 1               |
| Kehr                      | Harnstoff       | 1802007          | 1               |
| Kehr                      | Harnstoff       | 18023004         | 1               |
| Kehr                      | Harnstoff       | 21C16-B02-215566 | 1               |
| Kehr                      | Harnstoff       | 22002605011      | 1               |
| Kirsch Pharma GmbH/Noweda | Harnstoff       | 14E07-B05-293469 | 1               |
| Kirsch Pharma             | Harnstoff       | 18A24B07346692   | 1               |
| Krieger                   | Harnstoff       | 15154110         | 1               |
| krieger                   | Harnstoff       | 19031604         | 1               |
| Krieger                   | Harnstoff       | 19031610         | 2               |
| L10                       | Harnstoff       | 21C16-B02        | 1               |
| L12                       | Harnstoff       | 16107418         | 1               |
| L30                       | Harnstoff       | 16107407         | 1               |
| L30                       | Harnstoff       | 16107424         | 1               |
| L30                       | Harnstoff       | 18023011         | 1               |
| Laborchemie Apolda/J...   | Harnstoff       | 12345            | 1               |
| Lamotte                   | Harnstoff       | 19031611         | 1               |
| Löns Apotheke             | Harnstoff       | 20349            | 1               |
| Löns Apotheke             | Harnstoff       | 40003            | 1               |
| Nachprüfung               | Harnstoff       | 2082019-12       | 1               |
| Nachprüfung               | Harnstoff       | iu98769879       | 1               |
| Noveda                    | Harnstoff       | 19031610         | 1               |
| Noveda                    | Harnstoff       | 20001171004      | 1               |
| Noweda 02.08.2019         | Harnstoff       | 18023018         | 1               |
| Noweda 02.09.2019         | Harnstoff       | 18023019         | 1               |
| Noweda/KremerGmbH         | Harnstoff       | 13064201         | 1               |
| Noweda                    | Harnstoff       | 11150714         | 1               |
| Noweda                    | Harnstoff       | 13064223         | 1               |
| Noweda                    | Harnstoff       | 14107101         | 1               |
| Noweda                    | Harnstoff       | 15154110         | 1               |
| Noweda                    | Harnstoff       | 15154112         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                  | Substanz  | Charge           | Spektren |
|----------------------------|-----------|------------------|----------|
| Noweda                     | Harnstoff | 16107416         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 16107419         | 3        |
| Noweda                     | Harnstoff | 16107422         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18023001         | 2        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18023004         | 4        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18023012         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18023015         | 3        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18024201         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 18024202         | 2        |
| Noweda                     | Harnstoff | 19031604         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 19031609         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 19031611         | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 20003817004      | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 2003817015       | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 20E07-B01-201907 | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 21002313017      | 2        |
| Noweda                     | Harnstoff | 210200-01        | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 22002605010      | 3        |
| Noweda                     | Harnstoff | 2205037-01       | 1        |
| Noweda                     | Harnstoff | 4109M-02544      | 1        |
| Pala                       | Harnstoff | 18G04-B03-353339 | 1        |
| Ph.Eur.7.0                 | Harnstoff | 14107109         | 1        |
| PHOENIX 02.05.2014         | Harnstoff | 13J17-B02-287602 | 2        |
| Phoenix 11.09.2017         | Harnstoff | 16107419         | 1        |
| Phoenix 17.2.2014          | Harnstoff | 13064227         | 1        |
| Phoenix 20.07.2019 4,30EUR | Harnstoff | 18023018         | 1        |
| PHOENIX 29.08.2014         | Harnstoff |                  | 1        |
| Phoenix 31.07.19           | Harnstoff | 18023001         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 13064231         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 15154113         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 16107411         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 16107420         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 16107424         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 16107428         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 18023004         | 2        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 18023006         | 2        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 18023012         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 18024201         | 2        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 190316004        | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 19031605         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 19031615         | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 20001171004      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 20002817013      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 20003817002      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 20003817006      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 20003817012      | 2        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 21002313014      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 23001146002      | 1        |
| Phoenix                    | Harnstoff | 3201             | 1        |
| Phönix Gotha               | Harnstoff | 1212007-01       | 1        |
| Phönix Gotha               | Harnstoff | 13064202         | 1        |
| Phönix Gotha               | Harnstoff | 1404024-01       | 1        |
| Phönix Gotha               | Harnstoff | 16107417         | 2        |
| Phönix Gotha               | Harnstoff | V096/2012        | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret...    | Harnstoff | 190316004        | 3        |
| Phönix/Gehe                | Harnstoff | 18024201         | 2        |
| Phönix                     | Harnstoff | 1190316004       | 1        |
| Phönix                     | Harnstoff | 12111822         | 1        |
| Phönix                     | Harnstoff | 123456           | 1        |
| Phönix                     | Harnstoff | 13064207         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Phönix                  | Harnstoff | 13064215         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 13064223         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 13064236         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 14107109         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 15087110         | 1        |
| phönix                  | Harnstoff | 15154103         | 2        |
| phönix                  | Harnstoff | 15154111         | 1        |
| phönix                  | Harnstoff | 15154112         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 15154113         | 1        |
| phönix                  | Harnstoff | 16107412         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 16107412         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 16107419         | 1        |
| phönix                  | Harnstoff | 16107420         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 16107424         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 17H16-B01-342080 | 1        |
| PHÖNIX                  | Harnstoff | 18023001         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023003         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023004         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023006         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023010         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023011         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023015         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18023018         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 18024201         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 190316006        | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 19031604         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 19031614         | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 19031615         | 1        |
| PHÖNIX                  | Harnstoff | 19031615         | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 1908016-01       | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 20001171004      | 2        |
| Phönix                  | Harnstoff | 20003817002      | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 20003817012      | 1        |
| PHÖNIX                  | Harnstoff | 20003817015      | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 2004010-01       | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 2102002-01       | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 22002605001      | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 22002605003      | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | 2300114601       | 1        |
| Phönix                  | Harnstoff | UP11             | 1        |
| Phöpnix                 | Harnstoff | 20003817015      | 1        |
| Px/Phoenix              | Harnstoff | 18023004         | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau | Harnstoff | 13J17-B02-287604 | 2        |
| Raben-Apotheke Mildenau | Harnstoff | 13J17-Bo2-287604 | 1        |
| Röntgen                 | Harnstoff | 1811012-01       | 1        |
| Röntgen                 | Harnstoff | 190316003        | 1        |
| Röntgen                 | Harnstoff | 20003817103      | 1        |
| sanacorb                | Harnstoff | 16107424         | 1        |
| Sanacorp Verbund        | Harnstoff | 21C16-B02-214451 | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1110023-01       | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 12111808         | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 12111810         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 12111820         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1212007          | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 13064203         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 13064212         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 13064223         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1405028-01       | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 14107102         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Sanacorp                | Harnstoff | 14107112         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 14107113         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 16107417         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 16107418         | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 16107423         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 16D22-B02        | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1707015-01       | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 18023004         | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 18023007         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 18023011         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 18024202         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1804007-01       | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1811012-01       | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 190316002        | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 19031604         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 19031609         | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 19031610         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 19031615         | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 1908016-01       | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 19E07-B16-192854 | 3        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 20003817015      | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 2004010-01       | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 20A30-B16-196837 | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 21002312001      | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 21002313007      | 3        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 21002313016      | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 2102002-01       | 2        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 21C16-B02-210554 | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 21C16-B02-214451 | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 62/AKD50s        | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | 63/AKD1          | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | Cae1o            | 1        |
| Sanacorp                | Harnstoff | V016-2019        | 1        |
| SKW Stickstoffwerke     | Harnstoff | 1804007-01       | 1        |
| SKW                     | Harnstoff | 1404024-01       | 1        |
| Spangro 07.02.2014      | Harnstoff | 13064226         | 1        |
| Spangro 17.01.2019      | Harnstoff | 18023007         | 1        |
| Spangro 22.05.2014      | Harnstoff | 13064230         | 1        |
| Spangro_07.11.2018      | Harnstoff | 18023010         | 1        |
| test                    | Harnstoff | test             | 1        |
| THC/Phönix              | Harnstoff | 18023006         | 1        |
| Träger                  | Harnstoff | 14107112         | 1        |
| VDL;05.02.15;10.15EUR   | Harnstoff | 14107113         | 1        |
| WE:Phoenix 11.08.16 ... | Harnstoff | 15154111         | 1        |

- 215 947 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 730 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Harnstoff* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 680             | 0              | 148 451         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1180            | 0              | 173 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6212            | 3              | 215 947         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1176 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4915 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,9517 % (> 99,9035 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20712     | 22552              | 4,33                      | 213,29                          |
| 21537     | 22466              | 4,07                      | 215,89                          |
| 22315     | 22466              | 8,17                      | 210,89                          |
| 22317     | 22466              | 4,97                      | 212,02                          |
| 22376     | 22376              | 0,00                      | 213,64                          |
| 22466     | 22466              | 0,00                      | 214,98                          |
| 22552     | 22552              | 0,00                      | 213,81                          |
| 23033     | 23033              | 0,00                      | 211,88                          |
| 24294     | 22466              | 8,34                      | 210,67                          |
| 25549     | 25549              | 0,00                      | 212,88                          |
| 26518     | 26518              | 0,00                      | 212,11                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Heparin-Natrium</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20638-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium; Heparinum natricum; Natrii heparini

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Heparin-Natrium         | 7     | 15    | 29    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                           |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Enoxaparin-Natrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat        | 71,31                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumcitrat             | >50                    | 135,79                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 277,23                         |
| Saccharose                | >50                    | 355,03                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 469,42                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 469,87                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 541,95                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 581,41                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 683,46                         |
| Amifampridin              | >50                    | 854,77                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 876,12                         |
| Tetracain                 | >50                    | 977,97                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 1020,66                        |
| Methoxsalen               | >50                    | 1046,59                        |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 1359,05                        |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 1367,16                        |
| Triclosan                 | >50                    | 1740,53                        |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 2402,88                        |
| Valin                     | >50                    | 3560,52                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|-----------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC    | Heparin-Natrium | 12050009-03      | 21294     | 40       | AR-15-FG-007427-02 |
| Euro OTC    | Heparin-Natrium | 1605022-01       | 22804     | 40       | 9699               |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 12H30-N07        | 20798     | 40       | 1404230            |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 12L20-B01-317990 | 22824     | 40       | 20130312           |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011170904    | 23978     | 40       | 20180411*          |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011170904    | 23979     | 40       | 20180411*          |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011170502    | 23980     | 40       | 20180411*          |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011170502    | 23981     | 40       | 20180411*          |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011170904    | 24195     | 40       | 20180531*          |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010182005002   | 25757     | 50       | 20200528*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 721 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 750 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-------------|-----------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC    | Heparin-Natrium | 1908030-01       | 25783     | 50       |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 16I26-B02-332108 | 23591     | 40       |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 21E10-B02-220313 | 26391     | 40       |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 22K21-B06-224495 | 26665     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011R1170803  | 23976     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111805002   | 24196     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010121805010   | 24197     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011R11901002 | 24907     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111906005   | 24908     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111906006   | 24909     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111907007   | 24910     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111908008   | 24911     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010121810018   | 24912     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010111910009   | 24984     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN010112107004   | 25758     | 50       |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 21E10-B02-220313 | 26391SI   | 20       |
| Fagron      | Heparin-Natrium | 22K21-B06-224495 | 26665SI   | 20       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011R1170803  | 23977     | 40       |
| Yino Pharma | Heparin-Natrium | YN01011R11901002 | 25756     | 50       |

- 173 493 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 40 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Heparin-Natrium | 16I26-B02-327885 | 1        |
| Changzhou Qianhong B... | Heparin-Natrium | 20K06-B02-200814 | 1        |
| Euro OTC                | Heparin-Natrium | 1605022-02       | 2        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 11190188SH       | 2        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 12190453CQ       | 1        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 12G19-B02-313422 | 1        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 12H30-N07        | 2        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 12120-B01-323107 | 1        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 13G03-N13        | 3        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 14D09-B08-293944 | 2        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 14D09-B08-307077 | 1        |
| Fagron                  | Heparin-Natrium | 15A20-B02-307307 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz        | Charge           | Spektren |
|------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 16I26-B02        | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 16I26-B02-327885 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 16I26-B02-332108 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 16I26-B02-342640 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 17L06-B01        | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 17L06-B01-354811 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 18C21-B03-349501 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 19J11B02195123   | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 20D28-B01        | 2        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 20D28-B01-201583 | 2        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 20K06-B02-200814 | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | 21E10-B02-213670 | 2        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | B01-2015803      | 1        |
| Fagron                 | Heparin-Natrium | B02-1951203      | 1        |
| Faron/Kehr /07.07.2020 | Heparin-Natrium | 19J11-B02-195122 | 1        |
| Fiebig                 | Heparin-Natrium | 16190116C0       | 1        |
| Gatt-Koller            | Heparin-Natrium | 1901027          | 1        |
| L31                    | Heparin-Natrium | 16I26-B02-337593 | 1        |
| Phoenix                | Heparin-Natrium | 5920101900       | 1        |

- 222 122 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 278 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Heparin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 148 721         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 750             | 0              | 173 493         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 39              | 1              | 222 122         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,5000 % (> 90,0000 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20798     | 20798              | 0,00                      | 112,73                          |
| 21294     | 21294              | 0,00                      | 75,55                           |
| 22804     | 22804              | 0,00                      | 69,66                           |
| 22824     | 21294              | 19,79                     | 99,83                           |
| 23978     | 23978              | 0,00                      | 50,96                           |
| 23979     | 23979              | 0,00                      | 51,89                           |
| 23980     | 23980              | 0,00                      | 64,89                           |
| 23981     | 23981              | 0,00                      | 77,25                           |
| 24195     | 24195              | 0,00                      | 86,66                           |
| 25757     | 25757              | 0,00                      | 93,54                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Histamindihydrochlorid</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20963-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum; Histaminum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Histamindihydrochlorid  | 6     | 5     | 31    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Histidin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 89,79                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 1111004-02       | 20963     | 40       | 1403674    |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 1506030          | 21863     | 60       | 20150706*  |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 2004012          | 25166     | 40       | 20200525*  |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 2009009          | 25413     | 40       | 20201005*  |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 14G16-B02-299175 | 21668     | 100      | 20140729   |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 19D19-B02-361228 | 24589     | 40       | 20190516   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 1812018          | 24541     | 40       |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 1905003          | 24616     | 40       |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 2301007          | 26526     | 40       |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 15C25-B50-331242 | 23196     | 40       |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 22H25-B01-222394 | 26389     | 40       |
| Euro OTC  | Histamindihydrochlorid | 2301007          | 26526SI   | 20       |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 15C25-B50-331242 | 23197     | 40       |
| Fagron    | Histamindihydrochlorid | 22H25-B01-222394 | 26389SI   | 20       |

- 173 963 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 61 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz               | Charge              | Spektren |
|---------------|------------------------|---------------------|----------|
| Caelo         | Histamindihydrochlorid | 1111004-02          | 1        |
| Caelo         | Histamindihydrochlorid | 130500601           | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1104004-03          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1111004-02          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1111004-01          | 5        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1111004-02          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 12K06-N08           | 2        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1305006-01          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1411012-02          | 4        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1411012-03          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1506030-01          | 3        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1811014-01          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1812018-01          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1905003-01          | 2        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 1905003-02          | 3        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 20021412            | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 2004012-01          | 1        |
| Euro OTC      | Histamindihydrochlorid | 3031503             | 1        |
| Fa Roth       | Histamindihydrochlorid | 47252901            | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 11E25-N07           | 2        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 12D02-N16           | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 12E29-N09           | 3        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 12K06-N08           | 5        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 1305006-01          | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 14J06B01299179      | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 15E08-B06-313037    | 3        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 17D11-B001-339451   | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 19D19-B02-361228    | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 28051305            | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | 454545              | 1        |
| Fagron        | Histamindihydrochlorid | L17100130-0F-222030 | 1        |
| Fargon/Fargon | Histamindihydrochlorid | 19019-B02           | 1        |
| Fargon/Fargon | Histamindihydrochlorid | 19D19-B02           | 1        |
| Fargon/Fargon | Histamindihydrochlorid | 19H23-F04-364053    | 3        |
| Merck         | Histamindihydrochlorid | Wxbc3407V           | 1        |
| Merck         | Histamindihydrochlorid | WXBC3407V           | 1        |
| Sanacop       | Histamindihydrochlorid | 15C25-B01-306047    | 1        |

- 222 101 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 275 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histamindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 280             | 0              | 173 963         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 61              | 0              | 222 101         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 90,1639 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20963     | 20963              | 0,00                      | 154,74                          |
| 21668     | 21863              | 11,79                     | 158,58                          |
| 21863     | 21863              | 0,00                      | 155,36                          |
| 24589     | 25166              | 6,88                      | 154,35                          |
| 25166     | 25166              | 0,00                      | 154,45                          |
| 25413     | 25413              | 0,00                      | 152,59                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Histidin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 23135-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Histidin; Histidinum; L-Histidin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Histidin                | 6     | 4     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Histidin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Histamindihydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 115,63                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Histidin | 1703022          | 23135     | 40       | 20170405*  |
| Euro OTC  | Histidin | 2004038          | 25163     | 40       | 20200528*  |
| Euro OTC  | Histidin | 2101009          | 25577     | 40       | 20210121*  |
| Euro OTC  | Histidin | 2301009          | 26520     | 40       | 20230201*  |
| Euro OTC  | Histidin | 2301009          | 26520SI   | 20       | 20230201*  |
| Fagron    | Histidin | 15I01-B12-329082 | 23590     | 40       | 20150921   |
| Fagron    | Histidin | 18J03-B02-355093 | 24701     | 40       | 20181123   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Histidin | 2201021          | 25953     | 40       |
| Fagron    | Histidin | 17F15-B04-343276 | 23935     | 40       |
| Fagron    | Histidin | 20J15-B01-202794 | 25487     | 40       |
| Fagron    | Histidin | 23C07-B06-229457 | 26684     | 40       |
| Euro OTC  | Histidin | 2201021          | 25953SI   | 10       |
| Fagron    | Histidin | 23C07-B06-229457 | 26684SI   | 20       |

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Euro OTC  | Histidin | 2004038-01 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9909 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23135     | 23135                  | 0,00                         | 186,13                             |
| 23590     | 25577                  | 5,46                         | 187,05                             |
| 24701     | 25577                  | 4,67                         | 187,12                             |
| 25163     | 25163                  | 0,00                         | 186,06                             |
| 25577     | 25577                  | 0,00                         | 186,23                             |
| 26520     | 26520                  | 0,00                         | 187,46                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrochinon</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20091-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hydrochinon             | 8     | 2     | 78    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Resorcin | 44,47                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Hydrochinon | 12288505 | 20884     | 40       | 20121015           |
| Caelo     | Hydrochinon | 14026904 | 21468     | 60       | 20140122           |
| Caelo     | Hydrochinon | 14281501 | 21791     | 60       | AR-15-FG-008058-01 |
| Caelo     | Hydrochinon | 14280110 | 21923     | 60       | 20141017           |
| Caelo     | Hydrochinon | 15057004 | 21975     | 60       | 20150306           |
| Caelo     | Hydrochinon | 15057001 | 22324     | 60       | 20150306           |
| Caelo     | Hydrochinon | 15057001 | 22351     | 60       | 20150306           |
| Caelo     | Hydrochinon | 182306   | 24761     | 40       | 20181008*          |
| Caelo     | Hydrochinon | 192642   | 24890     | 40       | 20191115*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Hydrochinon | 16023105 | 23114     | 40       |
| Caelo     | Hydrochinon | 172215   | 23654     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 490 Spektren von 310 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 78 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|----------|
|           | Hydrochinon | 21003639007 | 1        |
|           | Hydrochinon | 21003639010 | 1        |
|           | Hydrochinon | 21003639011 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge             | Spektren |
|---------------------------|-------------|--------------------|----------|
| 14026902                  | Hydrochinon | InterneCharge1214Q | 1        |
| 16023112                  | Hydrochinon | 16023112           | 1        |
| A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR | Hydrochinon | 12288505           | 1        |
| ACM                       | Hydrochinon | KNC0635J17         | 1        |
| ACM                       | Hydrochinon | KNC1047J15         | 2        |
| AHD                       | Hydrochinon | 13105405           | 1        |
| AHL                       | Hydrochinon | 16023102           | 1        |
| Alliance Healthcare       | Hydrochinon | 20001617007        | 1        |
| Allianz                   | Hydrochinon | 16023116           | 1        |
| Anzag                     | Hydrochinon | 12156705           | 1        |
| Anzag                     | Hydrochinon | 12288505           | 2        |
| apomix                    | Hydrochinon | 13105408           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon |                    | 3        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 1(192642008)0      | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 10145101           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 10145103           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 10145113           | 2        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 11163905           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 11163907           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 11163912           | 4        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 11163912/Int312052 | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 1163902            | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12156703           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12156705           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12156706           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 1228503            | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12288502           | 2        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12288503           | 2        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 12288505           | 11       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 1263912            | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 13105402           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 13105405           | 6        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 13105408           | 7        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14026902           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14026904           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 1410401            | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14121202           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14180401           | 4        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14180406           | 3        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14180410           | 4        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14280104           | 5        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14280105           | 2        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14281501           | 10       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14281504           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 14281507           | 4        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 15023105           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 15057001           | 11       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 15057002           | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 15057004           | 13       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 15057010           | 17       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 160123118          | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 160223105          | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023102           | 3        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023105           | 16       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023112           | 11       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023113           | 9        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 160231135430       | 1        |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023116           | 25       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023118           | 16       |
| Caelo                     | Hydrochinon | 16023118P-190314-1 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Hydrochinon | 16051502    | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 17221503    | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 17221508    | 10       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 18017902    | 27       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 18017905    | 9        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 1801792     | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 18031403    | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 18230602    | 15       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 18230607    | 10       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 192642003   | 26       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 192642008   | 4        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20001617002 | 10       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20001617004 | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20001617005 | 4        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20001617007 | 14       |
| Caelo                   | Hydrochinon | 2000167007  | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20101806    | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 20200712-3  | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 21003639007 | 2        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 21102014A   | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 3281        | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 4017A-01717 | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 52840166    | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 8725        | 1        |
| Caelo                   | Hydrochinon | 8816-10-583 | 1        |
| Caeolo/Gehe             | Hydrochinon | 16023116    | 1        |
| Caeolo                  | Hydrochinon | 16023105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 18017902    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 192642003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 11163912    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 18017902    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 20001617002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 18230607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 20001617007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 192642003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 20001617002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hydrochinon | 20001617002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 13105405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 16023105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 18017902    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 18230602    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 18230607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 192642003   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 192642008   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 20001617002 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 20001617005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 20001617007 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydrochinon | 21003639002 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Hydrochinon | 20001617002 | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hydrochinon | 16023112    | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hydrochinon | 192642008   | 1        |
| Caesar / Gehe           | Hydrochinon | 16023116    | 1        |
| Caesar und Loretz       | Hydrochinon | 18230607    | 1        |
| Cealo                   | Hydrochinon | 192642003   | 1        |
| Cesar&Loretz GmbH       | Hydrochinon | 192642008   | 1        |
| E Plus                  | Hydrochinon | 18017902    | 1        |
| Euro OTC                | Hydrochinon | 16023118    | 2        |
| Euro/Sanacorp           | Hydrochinon | 15057004    | 1        |
| Fagron                  | Hydrochinon |             | 1        |
| Fiebig                  | Hydrochinon | 16023116    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-----------------|-------------|-------------|----------|
| Gatt-Koller     | Hydrochinon | 1803302     | 4        |
| Gatt-Koller     | Hydrochinon | 22J00202    | 1        |
| Gehe/Gehe       | Hydrochinon | 14280110    | 1        |
| Gehe            | Hydrochinon | 12156706    | 2        |
| GEHE            | Hydrochinon | 16023105    | 1        |
| GEHE            | Hydrochinon | 16023118    | 1        |
| GEHE            | Hydrochinon | 18017902    | 1        |
| Gehe            | Hydrochinon | 21003639010 | 1        |
| Kehr            | Hydrochinon | 16023112    | 1        |
| Kehr            | Hydrochinon | 16023113    | 1        |
| Noweda          | Hydrochinon | 16023116    | 2        |
| noweda          | Hydrochinon | 18230602    | 1        |
| Phoenix Goettin | Hydrochinon | 14281501    | 1        |
| Phoenix         | Hydrochinon | 16023105    | 1        |
| Phoenix         | Hydrochinon | 18017905    | 1        |
| Phoenix         | Hydrochinon | 18230602    | 1        |
| Phoenix         | Hydrochinon | 192642003   | 1        |
| Phoenix         | Hydrochinon | 200671007   | 1        |
| Phönix          | Hydrochinon | 12288503    | 2        |
| Phönix          | Hydrochinon | 13105408    | 1        |
| phönix          | Hydrochinon | 16023105    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 12156703    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 12288503    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 16023103    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 16023118    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 18230602    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 18230607    | 1        |
| Sanacorp        | Hydrochinon | 5118M-01717 | 1        |

- 221 672 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 223 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 455             | 35             | 221 672         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 92,8571 % (> 92,2449 %)  |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20884     | 21791              | 3,58                      | 64,33                           |
| 21468     | 21791              | 11,36                     | 62,06                           |
| 21791     | 21791              | 0,00                      | 61,99                           |
| 21923     | 21791              | 5,58                      | 61,99                           |
| 21975     | 21791              | 2,26                      | 62,05                           |
| 22324     | 21791              | 4,99                      | 60,55                           |
| 22351     | 21791              | 3,90                      | 60,47                           |
| 24761     | 24761              | 0,00                      | 61,69                           |
| 24890     | 24890              | 0,00                      | 62,83                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrochlorothiazid</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20323-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hydrochlorothiazid      | 6     | 3     | 105   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                     | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Procainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 114,12                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 13008505         | 21589     | 60       | AR-15-FG-014461-01 |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 182649           | 24362     | 40       | 20181127*          |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 11L01-N02        | 20888     | 40       | 20111209           |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-345079 | 23989     | 40       | 20180125           |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 20E27-F01-371506 | 25590     | 40       | 20200630           |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 21H27-B04-220130 | 26172     | 40       | 20220202           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 14009701         | 23116                | 40       |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 192328           | 24888                | 40       |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-327489 | 23600                | 40       |
| Fagron    | Hydrochlorothiazid | 21H27-B04-220130 | 26172SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 404 Spektren von 241 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 104 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|----------|
|           | Hydrochlorothiazid | 20004000014      | 1        |
|           | Hydrochlorothiazid | 22K29-B01-224324 | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 11101n02         | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 13008507         | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 13008509         | 5        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 14009701         | 25       |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 140097012        | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01-294558 | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01-305043 | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231002         | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231003         | 5        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231005         | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231008         | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231009         | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 15231011         | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269301         | 4        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269304         | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269306         | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269307         | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269309         | 6        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269311         | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269312         | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16269313         | 4        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-324062 | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16F17B07327489   | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-327489 | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 17H28-B01-340561 | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-345079 | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017301         | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017302         | 5        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017303         | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017304         | 6        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017305         | 9        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18017307         | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18108HCRII       | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 182649005        | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18264901         | 7        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18264904         | 7        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 18264907         | 6        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 1923280002       | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 192328002        | 14       |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 20004000002      | 9        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 20004000004      | 3        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 20004000007      | 2        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 20004000010      | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 20004000011      | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 2000400002       | 1        |
| Caelo     | Hydrochlorothiazid | 2000400004       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge           | Spektren |
|---------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Hydrochlorothiazid | 2004000002       | 1        |
| Caelo                     | Hydrochlorothiazid | 20E27-F01-371506 | 1        |
| Caelo                     | Hydrochlorothiazid | F01-3715006      | 1        |
| Caecol/ Noweda            | Hydrochlorothiazid | 15231009         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrochlorothiazid | 18264907         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrochlorothiazid | 192328002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrochlorothiazid | 20004000007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrochlorothiazid | 20004000004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrochlorothiazid | 18017304         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrochlorothiazid | 18264904         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrochlorothiazid | 18264906         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrochlorothiazid | 18264907         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrochlorothiazid | 18017307         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 18017305         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 18017307         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 18264901         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 18264904         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 18264907         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 192328002        | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 20004000002      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 20004000003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 20004000004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 20004000007      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrochlorothiazid | 20004000011      | 1        |
| Caesar & Loretz           | Hydrochlorothiazid | 18017302         | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid |                  | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11E04-N10        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11G12-N12        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11I01-n02        | 2        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11L01-N02        | 2        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11L01-No2        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 11Lo1-No2        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 12A03-B40        | 3        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 12A03-B40-286110 | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 12A03-B40-286111 | 3        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 12E04-N02        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 12L14-N11        | 4        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 13008504         | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 13C25-N08        | 6        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14B10B01         | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01        | 2        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14b10-b01-294558 | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01-294558 | 4        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01-300822 | 2        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 14B10-B01-305043 | 3        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15E04-B03        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15E04-B03-309670 | 5        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15K16            | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15K16-B01        | 4        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15K16-B01-315836 | 3        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 15K16-B01-319833 | 9        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07        | 2        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-324062 | 5        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-327489 | 5        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17038HCRII       | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17H28-B01340561  | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17H28-B01-340561 | 4        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02        | 1        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-345079 | 5        |
| Fagron                    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-347789 | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-349593 | 5        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-353429 | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 17L20B02355636   | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-355636 | 6        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 17L20B05         | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 19100HCRII       | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 19A04-B01        | 4        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 19A04-B01-359105 | 5        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 19a04-b01-363321 | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 19A04-B01-363321 | 7        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 2002311234       | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 20E27-F01        | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 20E27-F01-371506 | 10       |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 20E27-F01-373727 | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 21H27-B04-216272 | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 21H27-B04-220130 | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 22K29-B01-224324 | 3        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 27101804         | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | 5013Q-03660      | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | B04-2162702      | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | C01-20150412     | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | c01-20160510     | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | C01-20160510     | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | Co1-20150412     | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | CQ1108           | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | CR0601           | 1        |
| Fagron                  | Hydrochlorothiazid | F01-3737207      | 1        |
| Fargon - Alliance He... | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-353429 | 1        |
| Fargon/Phönix           | Hydrochlorothiazid | 16F17-B07-327489 | 1        |
| Fiebig                  | Hydrochlorothiazid | 115231003        | 1        |
| Fiebig                  | Hydrochlorothiazid | 19100hcrII       | 1        |
| Fiebig                  | Hydrochlorothiazid | B01-3633201      | 1        |
| Gehe                    | Hydrochlorothiazid | 12E04-N02        | 1        |
| Gehe                    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-353429 | 1        |
| Gehe                    | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-355636 | 1        |
| GEHE                    | Hydrochlorothiazid | 18017302         | 1        |
| Gehe                    | Hydrochlorothiazid | 18017304         | 1        |
| noweda                  | Hydrochlorothiazid | 15231009         | 1        |
| Noweda                  | Hydrochlorothiazid | 16269307         | 1        |
| Noweda                  | Hydrochlorothiazid | 23A04-B06-229298 | 1        |
| Phoenix                 | Hydrochlorothiazid | 15231003         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrochlorothiazid | 17L20-B02-347789 | 1        |
| Phoenix                 | Hydrochlorothiazid | 18017302         | 2        |
| Phoenix                 | Hydrochlorothiazid | 18264901         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrochlorothiazid | 18264904         | 2        |
| Phönix                  | Hydrochlorothiazid | 192328002        | 1        |
| Sanacorp                | Hydrochlorothiazid | 12A03-B40-26111  | 1        |
| Sanacorp                | Hydrochlorothiazid | 15231008         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrochlorothiazid | 16269302         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrochlorothiazid | 18017302         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrochlorothiazid | 19A04-B01        | 2        |

- 221 758 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 194 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochlorothiazid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| Typ B | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| Typ C | 0              | 394             | 10             | 221 758         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,5248 % (> 96,7822 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20888     | 21589              | 16,25                     | 316,71                          |
| 21589     | 21589              | 0,00                      | 322,25                          |
| 23989     | 24362              | 5,87                      | 327,27                          |
| 24362     | 24362              | 0,00                      | 328,37                          |
| 25590     | 24362              | 5,39                      | 326,37                          |
| 26172     | 21589              | 9,54                      | 326,45                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrocortison</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20006-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Hydrocortisonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hydrocortison           | 9     | 9     | 526   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                               | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cholesterol                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonacetat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonhydrogensuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednisolon                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                    | 81,97                  | –                              |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 118,92                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 152,86                         |
| Thalidomid                            | >50                    | 160,87                         |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 163,78                         |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 231,04                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 233,32                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 387,79                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 540,50                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 567,53                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 652,38                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 829,79                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn ab-

gegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Hydrocortison | 13341502         | 21461     | 60       | 20131203   |
| Caelo     | Hydrocortison | 13341502         | 21463     | 60       | 20131203   |
| Caelo     | Hydrocortison | 180915           | 24020     | 40       | 20180412*  |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1206018-01       | 21293     | 40       | 20130727   |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1509029          | 21899     | 60       | 20151014*  |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1509029          | 21899SI   | 51       | 20151014*  |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1611016          | 22910     | 40       | 20161220*  |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2101003          | 25571     | 40       | 20210128*  |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2101003          | 25571SI   | 40       | 20210128*  |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-320970 | 22829     | 40       | 20160204   |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-320970 | 22829SI   | 30       | 20160204   |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321981 | 22837     | 40       | 20160204   |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321981 | 22838     | 40       | 1702302    |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01-326071 | 22928     | 40       | 20160907   |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01-326071 | 22928SI   | 40       | 20160907   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 661 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 470 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 959 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortison | 160952           | 22778                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 171194           | 23340                | 20       |
| Caelo     | Hydrocortison | 172566           | 23840                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243           | 24521                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215005      | 25926                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1802009          | 23945                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1906033          | 24771                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2205003          | 26213                | 40       |
| Fagron    | Hydrocortison | 22E09-B02-220942 | 26395                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 13341502         | 21463SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Hydrocortison | 160952           | 22778SI              | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 171194           | 23340SI              | 28       |
| Caelo     | Hydrocortison | 171194           | 23659                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 171194           | 23659SI              | 30       |
| Caelo     | Hydrocortison | 172566           | 23840SI              | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 180915           | 24020SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243           | 24521SI              | 40       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215005      | 25926SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1611016          | 22910SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1802009          | 23945SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1906033          | 24771SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2205003          | 26213SI              | 40       |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321981 | 22837SI <sup>†</sup> | 30       |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321981 | 22838SI <sup>†</sup> | 31       |
| Fagron    | Hydrocortison | 22E09-B02-220942 | 26395SI              | 40       |

- 173 284 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4252 Spektren von 1038 *Apo-Ident*-Kunden aus 545 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 526 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant                  | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|---------------|------------------|----------|
|                            | Hydrocortison | 21001215019      | 2        |
|                            | Hydrocortison | 21001215026      | 1        |
|                            | Hydrocortison | 21001215027      | 2        |
|                            | Hydrocortison | 21001215029      | 4        |
|                            | Hydrocortison | 21001215030      | 4        |
|                            | Hydrocortison | 21001215032      | 1        |
|                            | Hydrocortison | 21001215034      | 7        |
|                            | Hydrocortison | 21001215036      | 2        |
|                            | Hydrocortison | 22003779004      | 1        |
|                            | Hydrocortison | 22003779005      | 1        |
|                            | Hydrocortison | 2205003-01       | 3        |
|                            | Hydrocortison | 22E09-B02-219558 | 1        |
| / AHD                      | Hydrocortison | 16095202         | 1        |
| A.H. 10.06.13 ek: 10,01EUR | Hydrocortison | 1204037-01       | 1        |
| AEP                        | Hydrocortison | 21001215032      | 1        |
| AHC 02.09.13 EK9,85        | Hydrocortison | 1112030-01       | 1        |
| ahd,11,95EUR 10.04.14      | Hydrocortison | 13341504-07R07   | 1        |
| AHD/Euro                   | Hydrocortison | 1802009          | 1        |
| AHD/Euro                   | Hydrocortison | 1802009-01       | 2        |
| AHD                        | Hydrocortison | 13069507         | 1        |
| AHD                        | Hydrocortison | 18091503         | 1        |
| AHD                        | Hydrocortison | 18091520         | 1        |
| AHD                        | Hydrocortison | 21001215032      | 1        |
| AHD;19.06.15;18,70EUR      | Hydrocortison | 14301306         | 1        |
| AHL                        | Hydrocortison | 15125-B01-313084 | 1        |
| Alliance Healtcare         | Hydrocortison | 192241008        | 1        |
| Alliance Healtcare         | Hydrocortison | 21001215018      | 1        |
| Alliance Health 11.0...    | Hydrocortison | 1315505          | 1        |
| Alliance Health25.04.2014  | Hydrocortison | 13341503         | 3        |
| Alliance Healthcare        | Hydrocortison | 192241005        | 1        |
| Alliance                   | Hydrocortison | 21001215021      | 1        |
| Allianz Healthcare         | Hydrocortison | 1509029-01       | 1        |
| Allianz Healthcare         | Hydrocortison | 1802009-01       | 1        |
| Anzag 14.12.12 ek:10,01    | Hydrocortison | 1202032-01       | 1        |
| Anzag ek:10.01EUR 18.07.12 | Hydrocortison | 1107005-03       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 1107005-02       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 11260305         | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 1206018-01       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 12104307         | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 14301306         | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 1501034-01       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 1505016-01       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 1509229-01       | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 183243006        | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 192241007        | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 19224107         | 1        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 20004116003      | 2        |
| Anzag                      | Hydrocortison | 20004116007      | 1        |
| Beiersdorf/ Vedono         | Hydrocortison | 15181004         | 1        |
| Berkel AHK                 | Hydrocortison | 14301305         | 1        |
| Bionorica                  | Hydrocortison | 16004604         | 1        |
| Bombastus                  | Hydrocortison | 14I05-B02-300227 | 1        |
| cae                        | Hydrocortison | 18324307         | 1        |
| Caeelo                     | Hydrocortison | 17090005         | 1        |
| cael                       | Hydrocortison | 183243002        | 1        |
| Caelo                      | Hydrocortison |                  | 2        |
| Caelo                      | Hydrocortison | 10071704         | 1        |
| Caelo                      | Hydrocortison | 10282208         | 1        |
| Caelo                      | Hydrocortison | 11021302         | 1        |
| Caelo                      | Hydrocortison | 1109845          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Hydrocortison   | 11260308            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 11260309            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 11273704            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 113I-01719          | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 1140317             | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 1190218/17256602    | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 120403701           | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104301            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104303            | 5               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104304            | 6               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104305            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104306            | 9               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104307            | 17              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104308            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12104309            | 2               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12119303            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12119304            | 4               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12167001            | 7               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12167007            | 9               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12167010            | 10              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12167010-3437311151 | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 1216707             | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 12k08-n01           | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 130617H             | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13063501            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 1306906             | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069501            | 10              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069502            | 5               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069505            | 4               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069506            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069507            | 4               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069509            | 2               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13069510            | 6               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155601            | 9               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155602            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155603            | 12              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155604            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155605            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155611            | 2               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13155614            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 133341502           | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341501            | 7               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341502            | 11              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341503            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341504            | 7               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341508            | 4               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341509            | 8               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341510            | 12              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13341511            | 5               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 13342504            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 140301305           | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14115103            | 2               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14115104            | 1               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14115105            | 3               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14115107            | 11              |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14115108            | 2               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14301304            | 4               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14301305            | 5               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14301306            | 6               |
| Caelo            | Hydrocortison   | 14301307            | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortison | 14301310             | 14       |
| Caelo     | Hydrocortison | 14301311             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortison | 14301312             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortison | 14301313             | 6        |
| Caelo     | Hydrocortison | 14b04-B02-293422     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15/25-B01-318486     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1501034-01           | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15021104             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15021105             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15021106             | 3        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15021107             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 1505016-01           | 3        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1509029-01           | 5        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1518012              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1518013              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181003             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181004             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181006             | 20       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181007             | 5        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181008             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181012             | 16       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181012/20160309/10 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181013             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15181014             | 6        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15216101             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15278702             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15278703             | 9        |
| Caelo     | Hydrocortison | 15278705             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 15278706             | 6        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004603             | 14       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004604             | 28       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004605             | 14       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004607             | 16       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004608             | 12       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004611             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004612             | 16       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16004612/2020317     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16041801             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095201             | 27       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095202             | 12       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095203             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095207             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095209             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095210             | 24       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095212             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095213             | 13       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16095213-20170704Ma7 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16098201             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1611016              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1611016-01           | 5        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255603             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255604             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255606             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255607             | 12       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255608             | 15       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255608NP           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16255680             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1626-B04-330340      | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16272304             | 13       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16272305             | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortison | 16272306             | 14       |
| Caelo     | Hydrocortison | 16272308             | 5        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1627231              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 16272311             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1672305              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1672308              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 167272306            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17090003             | 4        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17090004             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17090005             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortison | 170921HA/17090003    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1711940              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119402             | 21       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119403             | 24       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119404             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119405             | 36       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119406             | 23       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119407             | 31       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17119410             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1719402-20171106Ma2  | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1719405              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17229410             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256602             | 56       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256603             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256604             | 36       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256605             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256607             | 15       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17256804             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1726602              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1726603              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1731205              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 173512               | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 173512005            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351202             | 19       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351203             | 36       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351205             | 65       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351206             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351209             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351209-20180830Ma3 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17351210             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1735123              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17526602             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1756602              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 17E10-B04-334857     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18002009-01          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1802009-01           | 3        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1802009-1            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18031508             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18042601             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18061802             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18062003             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091501             | 27       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091501-H20181115Ma | 3        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091502             | 4        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091503             | 36       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091505             | 38       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091506             | 30       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091507             | 33       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091508             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091519             | 41       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge       | Spektren |
|-----------|---------------|--------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortison | 18091520     | 35       |
| Caelo     | Hydrocortison | 180915208    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091521     | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091524     | 22       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091525     | 44       |
| Caelo     | Hydrocortison | 180915252    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091526     | 6        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091528     | 22       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091530     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091531     | 18       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18091531x2   | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 180915321    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 180921531    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18121713     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1824311      | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1832243006   | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18323006     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324207     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243002    | 56       |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243003    | 7        |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243004    | 19       |
| Caelo     | Hydrocortison | 183243006    | 53       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324301     | 32       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324302     | 28       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324303     | 6        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324306     | 34       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324307     | 31       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324308     | 24       |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324310     | 9        |
| Caelo     | Hydrocortison | 18324311     | 27       |
| Caelo     | Hydrocortison | 186324307    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1891528      | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 1907151621   | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 19224002     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 19224100     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 192241002    | 4        |
| Caelo     | Hydrocortison | 192241004    | 15       |
| Caelo     | Hydrocortison | 192241005    | 30       |
| Caelo     | Hydrocortison | 192241007    | 24       |
| Caelo     | Hydrocortison | 192241008    | 69       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004106005  | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 200041116003 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116001  | 32       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116002  | 11       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116003  | 29       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116004  | 30       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116005  | 20       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116006  | 24       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004116007  | 15       |
| Caelo     | Hydrocortison | 20004278004  | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 2004116006   | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 200411606    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 2013U-01719  | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 2100115007   | 1        |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215003  | 2        |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215004  | 15       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215005  | 35       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215006  | 20       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215007  | 19       |
| Caelo     | Hydrocortison | 21001215010  | 21       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215011         | 11       |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215013         | 22       |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215014         | 12       |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215015         | 7        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215017         | 9        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215018         | 9        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215019         | 7        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215020         | 8        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215021         | 20       |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215023         | 2        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215026         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215027         | 2        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21001215029         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 2100125014          | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 210012515010        | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 2100215013          | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 210922(20004116002) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 21101303            | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 211029(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 211115(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 211123(21001215003) | 2        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 211130(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 211227(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 2180917/16255608    | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 22003779005         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220118(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220120              | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220127              | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220210(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220413(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220510(21001215009) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220519(21001215003) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 220905(21001215015) | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 260416v4            | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 27101801            | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 2760                | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 3081604             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 31032014D           | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 3110456             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 39/AKD17            | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 3912Q-01719         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 4817Q-01719         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 7082004             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 7101301             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 8041701             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 810911              | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 8717                | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | 9271205             | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | B02-2005104         | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | caelo               | 1        |
| Caelo                     | Hydrocortison | Caelo21001215003    | 2        |
| Caelo                     | Hydrocortison | K05B20160909        | 1        |
| Caeol/Noweda              | Hydrocortison | 16095212            | 1        |
| Caeolo/Krieger            | Hydrocortison | 17119406            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Hydrocortison | 15181004            | 1        |
| Caesar & Lorenz           | Hydrocortison | 21001215026         | 1        |
| Caesar & Loretz /Phönix   | Hydrocortison | 21001215003         | 1        |
| Caesar & Loretz /Sanacorp | Hydrocortison | 21001215011         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215014         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243006           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324306    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324307    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324308    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324211    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215023 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324311    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Hydrocortison | 18091525    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Hydrocortison | 21001215011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortison | 20004116004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortison | 21001215011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18091508    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Hydrocortison | 192241007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Hydrocortison | 21001215004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Hydrocortison | 21001215011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortison | 20004116005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortison | 21001215004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215020 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18091524    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324306    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortison | 183243006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortison | 18324301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortison | 18324306    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortison | 18324308    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortison | 20004116007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324302    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz      | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215020 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Hydrocortison | 18324307    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Hydrocortison | 20004116004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215021 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18091520    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 18324301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Hydrocortison | 18324302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Hydrocortison | 20004116004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Hydrocortison | 21001215006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 183243002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 20004116003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 21001215017 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 12167010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 13069506    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 13069507    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 15021107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 15181012    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 16004612    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 17256605    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 17351205    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 17351210    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091506    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091507    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091519    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091520    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091524    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091525    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091526    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091528    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18091531    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 183243002   | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 183243004   | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 183243006   | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324301    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324302    | 12       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324303         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324306         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324307         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324308         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324310         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 18324311         | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241002        | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241005        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241007        | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 192241008        | 20       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 19K05-B02-195614 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20000978010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116001      | 16       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116002      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116003      | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116004      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116006      | 14       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20004116007      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 20B17-B02-200514 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215004      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215005      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215006      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215007      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215009      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215010      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215011      | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215013      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215014      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215015      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215016      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215017      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215018      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215019      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215020      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215021      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215023      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215028      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215030      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | 21001215035      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortison | B02-1956104      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortison | 192241007        | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Hydrocortison | 192241004        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Hydrocortison | 18091520         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Hydrocortison | 183243002        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Hydrocortison | 183243006        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Hydrocortison | 18324306         | 1        |
| Caesar & Loretz/ Gei. ... | Hydrocortison | 18091520         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. ... | Hydrocortison | 18091528         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Hydrocortison | 192241005        | 1        |
| Caesar & Loretz           | Hydrocortison | 16095201         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Hydrocortison | 16255603         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Hydrocortison | 17256603         | 2        |
| Caesar & Loretz           | Hydrocortison | 192241008        | 1        |
| Caesar / Phönix 22.0. ... | Hydrocortison | 20004116007      | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Hydrocortison | 20004116003      | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH,A. ... | Hydrocortison | 16272305         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caesar&Loretz GmbH        | Hydrocortison | 12104308            | 1        |
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Hydrocortison | 15021105            | 1        |
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Hydrocortison | 15181004            | 1        |
| Caesar/Alliance Heal. ... | Hydrocortison | 20004116004         | 1        |
| Caleo/ Noweda             | Hydrocortison | 17351203            | 2        |
| Cealo / Anzag             | Hydrocortison | 220322(21001215003) | 1        |
| Cealo / Anzag             | Hydrocortison | 220419(21001215003) | 1        |
| Cealo / Anzag             | Hydrocortison | 220531(21001215003) | 1        |
| Cealo / Anzag             | Hydrocortison | 220712(21001215003) | 1        |
| Cealo, Anzag 26.08.19     | Hydrocortison | 18091528            | 1        |
| Cealo/ Anzag              | Hydrocortison | 16095210            | 1        |
| Cealo/ Noweda             | Hydrocortison | 17351209            | 1        |
| Cealo/Anzag               | Hydrocortison | 211104(20004116005) | 2        |
| Cealo/Jenne               | Hydrocortison | 211019(21001215003) | 2        |
| Cealo                     | Hydrocortison | 16004612            | 1        |
| Cealo                     | Hydrocortison | 17119405            | 1        |
| Cealo                     | Hydrocortison | 18091503            | 1        |
| Cealo                     | Hydrocortison | 18091505            | 1        |
| Cealo                     | Hydrocortison | 192241004           | 1        |
| Celo/AHD                  | Hydrocortison | 18091506            | 1        |
| Delta                     | Hydrocortison | 16H01-B01-326071    | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Hydrocortison | 1509029-01          | 1        |
| Eu Rho/gehe               | Hydrocortison | 1611016-01          | 1        |
| EuRho / Noweda            | Hydrocortison | 1906033-01          | 1        |
| EuRho 12.03.2013 Anzag    | Hydrocortison | 1112030-01          | 1        |
| EuRho/ Anzag              | Hydrocortison | 113(1906033-01)     | 1        |
| Eurho/ Phönix             | Hydrocortison | 180200901           | 1        |
| EuRho/AHD                 | Hydrocortison | 1802009-01          | 1        |
| EuRho/GEHE                | Hydrocortison | 1611016-01          | 1        |
| EuRho/Jenne               | Hydrocortison | 1906033-01          | 1        |
| EuRho/Noweda              | Hydrocortison | 1611016-01          | 1        |
| Eurho/Phönix              | Hydrocortison | 210100302           | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1107005-02          | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1202032-01          | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1204037-01          | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1405001-01          | 3        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1509029-01          | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 1611016-01          | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 180200-01           | 1        |
| EuRho                     | Hydrocortison | 2101003-01          | 1        |
| Euro / AHD                | Hydrocortison | 1906033-01          | 1        |
| EURO / Gehe               | Hydrocortison | 1405001-01          | 1        |
| Euro Gehe                 | Hydrocortison | 1611016-01          | 1        |
| Euro Gehe                 | Hydrocortison | 1802009-01          | 1        |
| Euro OT/Anzag             | Hydrocortison | 1611016-01          | 3        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 100(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 101(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 102(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 103(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 104(1906033)        | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 105(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 106(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 107(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 108(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 1082009-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 109(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 110(1906033-01)     | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 1107005-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 1107005-02          | 3        |
| Euro OTC                  | Hydrocortison | 1107005-03          | 8        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Hydrocortison | 111 (1906033-01) | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1112030-01       | 9        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 112 (1906033-01) | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 11611016-01      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 119 (2101003-01) | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1202032-01       | 3        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 120403701        | 3        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1204037-01       | 26       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1204307-01       | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 12060018-01      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1206018-01       | 23       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 120618-01        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1405001          | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1405001-01       | 2        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1408023-01       | 4        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1501034          | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1501034-01       | 10       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1505010601       | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 150501601        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1505016-01       | 30       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 15050-16-01      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 150516-01        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 150902           | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1509029          | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 150902901        | 2        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1509029-01       | 42       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 150929-01        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 15278703         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 157015           | 2        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 16004612         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 161016-01        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 16110016-01      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1611016          | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 161101601        | 3        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1611016-01       | 73       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 161116-01        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 16272305         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 16272311         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1708006-01       | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 17119402         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 17119403         | 2        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 17256603         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 17351202         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1801009-01       | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1802008-01       | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1802009          | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 180200901        | 4        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1802009-01       | 84       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 18091501         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 18091506         | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 181102182        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1906033          | 2        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 190603301        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 1906033-01       | 89       |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 190633-01        | 3        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 19069033-01      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2019Q-01719      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2101003-001      | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 210100301        | 1        |
| Euro OTC  | Hydrocortison | 2101003-01       | 43       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>         | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 2101003-02            | 5               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 210818A               | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 210826                | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 210906(2101003-01)    | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 211118(2101003-01)    | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 2205003-01            | 4               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 29011504              | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 3817A-01719           | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 4091510               | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 4112A-01719           | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 4616U-01719           | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 6051502               | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 715Q-01719            | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 79(1802009-01)        | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 80(1802009-01)        | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 81(1802009-01)        | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 82(1802009-01)        | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 8639285               | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | 906033-01             | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | K05B20160909          | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | K05B20180323          | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | K05M20170313          | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | k05m20201110          | 1               |
| Euro OTC                 | Hydrocortison   | L39844                | 1               |
| Euro/ Phönix             | Hydrocortison   | 1509029-01            | 1               |
| Euro/Phönix              | Hydrocortison   | 210100301             | 1               |
| Euro/Sanacorp            | Hydrocortison   | 1906033-01            | 2               |
| Fagro/Otto Geilenkirchen | Hydrocortison   | 19k05-b02-195614      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   |                       | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 11021403              | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 114(19K05-B02-195615) | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 115(19K015-0004)      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 116(19K05-B02-195615) | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 117(19K05-B02-195615) | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 11K18-N01             | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12/25-N01             | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 1204037-01            | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 120601801             | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12091401              | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12104304              | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12119303              | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12G19-N01             | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 12I25-N01             | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13341510              | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13H08-B01-285469      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13H08-B01-285472      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13H08B01285473        | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13H08-B01-285473      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13H08-B01-28571       | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13K22-B01-288282      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13K22-B01-288283      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 13K22-B01-288284      | 3               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14/05-B02-300227      | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14/05-B02-300227      | 1               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14B04-B02             | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14B04-B02-293422      | 3               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14B04-B02-293423      | 4               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14B04-B02-293424      | 6               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14I05-B02             | 2               |
| Fagron                   | Hydrocortison   | 14I05-B02-300227      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Hydrocortison | 14I05-B02-300228  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 14I05-B02-300229  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 14I05-B02-300227  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 14I05-B02-300228  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15/25-B01-313084  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15/25-B01-318727  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15015             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 1509029-01        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15D14-B02         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15D14-B02-311696  | 5        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15I04-B03-315021  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15I25-B01-318727  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 15I25-B01-318486  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16272311          | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-320970  | 20       |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321981  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16A19-B06-321982  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01-324891  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01-324944  | 5        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16H01-B01-326071  | 3        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16J26-B04         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16J26-B04-328188  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16J26-B04-329419  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16j26-b04-330339  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 16J26-B04-330340  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17/12-b05-344220  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17/12-B05-344220  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17/12-B05-345540  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17/12-Bos-344220  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17119405          | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17-12B05-342611   | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 1712-B05-345540   | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17256604          | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17351205          | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17c13-B06         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17C13-B06         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17C13-B06-333045  | 4        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04         | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-334857  | 5        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E-10-B04-334857 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-334858  | 4        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17e10-b04-335056  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-335056  | 3        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10B04335656    | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-335656  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-336435  | 7        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17E10-B04-336436  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17g25-b02-340864  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17G25-B02-340864  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17G25-B02-340865  | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17I12-B05         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17I12-B05-344220  | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 17I12-B05-34554   | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 18091501          | 1        |
| Fagron    | Hydrocortison | 18B21-B07         | 2        |
| Fagron    | Hydrocortison | 18B21-B07-348430  | 3        |
| Fagron    | Hydrocortison | 18B21-B07-348431  | 4        |
| Fagron    | Hydrocortison | 18B21-B07-348432  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant         | Substanz      | Charge                 | Spektren |
|-------------------|---------------|------------------------|----------|
| Fagron            | Hydrocortison | 18B21-B07-360920       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19051403               | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19K05-802-195615       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19K05-B02-195613       | 3        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19K05-B02-195614       | 3        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19k05-b02-195615       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 19K05-B02-195615       | 6        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-802-2000542      | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-B02-200514       | 4        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-B02-200543       | 4        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-B02-200544       | 8        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-B02-200571       | 2        |
| Fagron            | Hydrocortison | -21965000              | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 22E09-B02-219650       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 20B17-B02-200543       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | 5061304                | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | B0-20051004            | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | B02-2005104            | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | B02-2005403            | 3        |
| Fagron            | Hydrocortison | B02-1956104            | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | K05B20130407M          | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | K05B20131101           | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | K05M20170702           | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | PH132                  | 1        |
| Fagron            | Hydrocortison | T3319                  | 1        |
| Fargo/Anzag       | Hydrocortison | 17E10-B04-335056       | 1        |
| Fargon            | Hydrocortison | 17E10-B04-334858       | 1        |
| fargon            | Hydrocortison | T3325                  | 1        |
| fargron           | Hydrocortison | 13K22-B01-288284       | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 1509029-01             | 2        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 16095207               | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 16095210               | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 17119402               | 2        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 17256602               | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 18091520               | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 18091525               | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortison | 18091528               | 1        |
| Finteler Apotheke | Hydrocortison | 1611016-01             | 3        |
| Fischar/ Anzag    | Hydrocortison | 118 (20B17-B02-200544) | 1        |
| Fragon/Anzag      | Hydrocortison | 19K05-b02-195615       | 1        |
| Fragon/Sanacorp   | Hydrocortison | 17E10-B04-335056       | 1        |
| Gatt-Koller       | Hydrocortison | 1804169                | 1        |
| Gatt-Koller       | Hydrocortison | 20172187               | 1        |
| Gatt-Koller       | Hydrocortison | 22J00274               | 1        |
| GEHE 03.05.2014   | Hydrocortison | 13155605               | 1        |
| GEHE 14.04.2014   | Hydrocortison | 13069509               | 1        |
| Gehe,27.0415      | Hydrocortison | 14301310               | 1        |
| Gehe/EuRho        | Hydrocortison | 19060033-01            | 1        |
| Gehe/Europharm    | Hydrocortison | 1802009-01             | 1        |
| Gehe/Jenne        | Hydrocortison | 20004116001            | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 1206018-01             | 2        |
| Gehe              | Hydrocortison | 12104304               | 3        |
| Gehe              | Hydrocortison | 13069510               | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 13341510               | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 13H08-B01-285469       | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 13H08-B01-285471       | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 1405001-01             | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 1501034-01             | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 1509029-01             | 1        |
| Gehe              | Hydrocortison | 1611016-01             | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------|------------------|----------|
| gehe                      | Hydrocortison | 16255607         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 16255607         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 16255608         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 16272306         | 1        |
| GEHE                      | Hydrocortison | 16272311         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 17256604         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 17351203         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 17351206         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 17E10-B04-335656 | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 1802009-01       | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 18091502         | 2        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 18091521         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 183243004        | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 18324301         | 2        |
| GEHE                      | Hydrocortison | 18324301         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 18324303         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 18324310         | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 1906033-01       | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 192241002        | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 20004116005      | 2        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 2004116006       | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 21001215003      | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 21001215013      | 1        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 21001215027      | 2        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 21001215035      | 2        |
| Gehe                      | Hydrocortison | 2101003-01       | 1        |
| Ge-Hh                     | Hydrocortison | 192241002        | 1        |
| Geilenkirchen             | Hydrocortison | 1611016-01       | 1        |
| Geilenkirchen             | Hydrocortison | 20004116007      | 1        |
| Henan Lihua Pharm/AHD     | Hydrocortison | 18B21-B07-348430 | 1        |
| Henan Lihua Pharmace...   | Hydrocortison | 1906033-01       | 1        |
| Henan/Noweda              | Hydrocortison | K05M20170408     | 1        |
| Henan/Noweda              | Hydrocortison | K05M20170701     | 1        |
| Jenne                     | Hydrocortison | 18324307         | 2        |
| Jenne                     | Hydrocortison | 192241008        | 3        |
| Kehr                      | Hydrocortison | 16095213         | 1        |
| Kehr                      | Hydrocortison | 17119407         | 1        |
| Kehr                      | Hydrocortison | 17256602         | 1        |
| Kehr                      | Hydrocortison | 20004116003      | 2        |
| Klenk                     | Hydrocortison | 12167007         | 1        |
| L12                       | Hydrocortison | 16H01-B01-326071 | 2        |
| L12                       | Hydrocortison | 1802009-01       | 1        |
| Laborchemie Apolda/Phönix | Hydrocortison | 15181004         | 1        |
| Midas                     | Hydrocortison | 17256602         | 1        |
| Midas                     | Hydrocortison | 18091519         | 1        |
| Nachprüfung 2312          | Hydrocortison | 10282201         | 1        |
| Nachprüfung               | Hydrocortison | 123456           | 1        |
| Nachprüfung               | Hydrocortison | 2082019-6        | 1        |
| Noweda 28.10.2019         | Hydrocortison | 18091531         | 1        |
| Noweda 5,45 06.0...       | Hydrocortison | 18324311         | 1        |
| Noweda 5,45 14.04.2020    | Hydrocortison | 183243002        | 1        |
| Noweda Herford            | Hydrocortison | 21001215006      | 1        |
| Noweda/ Caesar&Loren...   | Hydrocortison | 18324303         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 12104303         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 12167001         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 13155605         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 16004612         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 16095212         | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 1611016-01       | 1        |
| Noweda                    | Hydrocortison | 16255608         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17090005      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17119402      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17256602      | 3               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17256605      | 2               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17351203      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17351204      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 17351210      | 1               |
| noweda                   | Hydrocortison   | 18091506      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 183243002     | 2               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 18324301      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 18324308      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 18324311      | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 192241005     | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 192241008     | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 20004116004   | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 20004116005   | 2               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 20004116007   | 1               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 21001215003   | 4               |
| Noweda                   | Hydrocortison   | 22003779006   | 1               |
| Otto Geilenkirchen       | Hydrocortison   | 21001215029   | 1               |
| Pharmachem/ Anzag        | Hydrocortison   | 18091520      | 1               |
| Pharmacia&Upjohn/ Phönix | Hydrocortison   | 13155614      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 13341504      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 1509029-01    | 2               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 16095207      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 1611016-01    | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 17119405      | 3               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 17256605      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 18091528      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 18091531      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 183243002     | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 18324301      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 18324306      | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 18324311      | 1               |
| phoenix                  | Hydrocortison   | 192241008     | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 21001215005   | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 2101003-01    | 2               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 3117          | 1               |
| Phoenix                  | Hydrocortison   | 3370          | 1               |
| Phönix 15.7.2019         | Hydrocortison   | 18091520      | 1               |
| Phönix Caesar u. Loretz  | Hydrocortison   | 13225507      | 1               |
| Phönix Gotha             | Hydrocortison   | 12104309      | 1               |
| Phönix Gotha             | Hydrocortison   | 13341502      | 1               |
| Phönix Gotha             | Hydrocortison   | 15021107      | 1               |
| Phönix Gotha             | Hydrocortison   | 15181004      | 1               |
| Phönix Gotha             | Hydrocortison   | 18324307      | 1               |
| Phönix, Caesar&Loret...  | Hydrocortison   | 183243003     | 1               |
| phönix                   | Hydrocortison   |               | 2               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 11119-N03     | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 1204037-01    | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 12167001      | 2               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 12167010      | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 13341504      | 2               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 13341508      | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 1408023-01    | 1               |
| phönix                   | Hydrocortison   | 14301306      | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 15181005      | 1               |
| phönix                   | Hydrocortison   | 15181013      | 1               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 1611016-01    | 2               |
| Phönix                   | Hydrocortison   | 16110161-01   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------|---------------|------------------|----------|
| Phönix              | Hydrocortison | 16272306         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 17119406         | 1        |
| PHÖNIX              | Hydrocortison | 17119410         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 17256602         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 17256603         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 17351206         | 2        |
| Phönix              | Hydrocortison | 17E10-B04-334858 | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 1802009-01       | 3        |
| Phönix              | Hydrocortison | 18081508         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 18091505         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 1824302          | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 183243006        | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 18324302         | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 18B21-B07-360920 | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 1906033          | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 1906033-01       | 3        |
| PHÖNIX              | Hydrocortison | 192241008        | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 20004116002      | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 20004116007      | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 201073010        | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 21001215005      | 3        |
| Phönix              | Hydrocortison | 21001215007      | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | 2101003-01       | 2        |
| Phönix              | Hydrocortison | 3181             | 1        |
| Phönix              | Hydrocortison | Hy19             | 1        |
| Röntgen             | Hydrocortison | 17256605         | 1        |
| Röntgen             | Hydrocortison | 1906033-01       | 1        |
| sana corp           | Hydrocortison | 13069507         | 1        |
| Sana                | Hydrocortison | 18091524         | 3        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 1112030-01       | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 13069509         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 13341509         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 14301307         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 14B04-B02        | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 1509029-01       | 1        |
| sanacorp            | Hydrocortison | 15181012         | 1        |
| sanacorp            | Hydrocortison | 15181013         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 16004607         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 17256604         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 1802009-01       | 3        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 18091501         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 18091507         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 18091520         | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 183243006        | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 1906033-01       | 1        |
| sanacorp            | Hydrocortison | 192241008        | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 21001215014      | 1        |
| Sanacorp            | Hydrocortison | 42/AKD6          | 1        |
| Spangro 22.05.2014  | Hydrocortison | 13341504         | 2        |
| Spangro 23.1.2014   | Hydrocortison | 13069510         | 1        |
| Spangro _21.05.2019 | Hydrocortison | 18091524         | 1        |
| Tianjin JP / Gehe   | Hydrocortison | 183243004        | 1        |
| Tianjin/Noweda      | Hydrocortison | T3307            | 1        |
| Tianjin/Noweda      | Hydrocortison | TA0075           | 1        |
| Upjohn/Phönix       | Hydrocortison | 1509029-01       | 1        |
| VDL                 | Hydrocortison | 18091525         | 1        |
| xxx                 | Hydrocortison | 911Q-01719       | 2        |



- 217 910 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 779 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 661             | 0              | 148 470         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 959             | 0              | 173 284         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4244            | 8              | 217 910         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3743 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8119 % (> 99,7413 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21293     | 21899             | 7,11                      | 116,09                          |
| 21461     | 21899             | 7,89                      | 116,58                          |
| 21463     | 21899             | 3,34                      | 116,54                          |
| 21899     | 21899             | 0,00                      | 116,78                          |
| 22829     | 22838             | 7,71                      | 119,32                          |
| 22837     | 22838             | 5,21                      | 117,23                          |
| 22838     | 22838             | 0,00                      | 119,17                          |
| 22910     | 22910             | 0,00                      | 119,57                          |
| 22928     | 22910             | 5,83                      | 121,35                          |
| 24020     | 24020             | 0,00                      | 118,87                          |
| 25571     | 25571             | 0,00                      | 121,95                          |



Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Hydrocortisonacetat</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20010-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetat; Hydrocortisonum aceticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hydrocortisonacetat     | 7     | 13    | 569   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                               | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cortisonacetat                | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Cyproteronacetat              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortison                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonhydrogensuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Norethisteronacetat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 102,30                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291708         | 21462     | 60       | 20130926   |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 182780           | 24392     | 40       | 20181210*  |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1209003-01       | 21295     | 40       | 20121108   |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1209003-01       | 21295SI   | 45       | 20121108   |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1508029          | 21889     | 60       | 20150902*  |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1508029          | 21889SI   | 44       | 20150902*  |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1604052          | 22564     | 40       | 20160525*  |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A30-B09-307090 | 22241     | 60       | 20150226   |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-356259 | 24590     | 40       | 20180829   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 429 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 702 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1066 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238706    | 23115     | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170862      | 23328     | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 25924     | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21003553    | 25992     | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 22002539    | 26363     | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 23001089    | 26853     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1706021          | 23559                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1805010          | 24130                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1907011          | 24789                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2004029          | 25331                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2205004          | 26212                | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2306007          | 26883                | 40       |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22A17-B07-216283 | 26138                | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238706         | 23115SI              | 20       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170862           | 23328SI              | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 182780           | 24392SI <sup>†</sup> | 32       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415001      | 25924SI              | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21003553         | 25992SI              | 35       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 22002539         | 26363SI              | 40       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 23001089         | 26853SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1604052          | 22564SI <sup>†</sup> | 30       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1706021          | 23559SI              | 30       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1805010          | 24130SI              | 21       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 1907011          | 24789SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2004029          | 25331SI              | 40       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2205004          | 26212SI              | 20       |
| Euro OTC  | Hydrocortisonacetat | 2306007          | 26883SI              | 40       |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A30-B09-307090 | 22241SI <sup>†</sup> | 24       |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-356259 | 24590SI <sup>†</sup> | 33       |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22A17-B07-216283 | 26138SI              | 40       |

- 173177 Spektren aus insgesamt 3450 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5247 Spektren von 1172 *Apo-Ident*-Kunden aus 588 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 566 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|----------|
|           | Hydrocortisonacetat | 14043902    | 1        |
|           | Hydrocortisonacetat | 21002415010 | 1        |
|           | Hydrocortisonacetat | 21002415013 | 1        |
|           | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 1        |
|           | Hydrocortisonacetat | 21003553006 | 1        |
|           | Hydrocortisonacetat | 22002539002 | 6        |
|           | Hydrocortisonacetat | 22002539004 | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge         | Spektren |
|-------------------------|---------------------|----------------|----------|
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539008    | 5        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539009    | 5        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539010    | 3        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539013    | 10       |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539014    | 2        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539015    | 11       |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539018    | 2        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 22002539019    | 6        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 2200253904     | 1        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 2202539004     | 1        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 23001089004    | 2        |
|                         | Hydrocortisonacetat | 333961         | 1        |
| AEP                     | Hydrocortisonacetat | 18278005       | 1        |
| AEP                     | Hydrocortisonacetat | 18278020       | 4        |
| AHD 07.03.2017 EK: 5,33 | Hydrocortisonacetat | 16004407       | 1        |
| AHD/Euro                | Hydrocortisonacetat | 1706021-01     | 1        |
| AHD/Euro                | Hydrocortisonacetat | 1805010-01     | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 1205034-01     | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 13291707       | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 1706021-01     | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 22002539003    | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 22002539009    | 1        |
| AHD                     | Hydrocortisonacetat | 22002539013    | 1        |
| AHD;05,02,15; 12.48EUR  | Hydrocortisonacetat | 14144805       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Hydrocortisonacetat | 20004117001    | 2        |
| Alliance/EurRho         | Hydrocortisonacetat | 1907011-02     | 1        |
| Alliance/EurRho         | Hydrocortisonacetat | 2004029-01     | 2        |
| Alliance                | Hydrocortisonacetat | 1604052-01     | 1        |
| Alliance                | Hydrocortisonacetat | 21003553007    | 2        |
| Alliance                | Hydrocortisonacetat | 22002539014    | 1        |
| Allianz Healthcare      | Hydrocortisonacetat | 18278005       | 1        |
| Allianz Healthcare      | Hydrocortisonacetat | 18278021       | 1        |
| Allianz                 | Hydrocortisonacetat | 17219705       | 1        |
| AMH Niemann/Sanacorp    | Hydrocortisonacetat | 17219705       | 1        |
| Anzag 20.12.17 5.28     | Hydrocortisonacetat | 17219702       | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 1112031-02     | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 1209003-01     | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 16238708       | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 16238712       | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 16238713       | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 17086206       | 2        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 17219702       | 2        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 17219703       | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 18278021       | 2        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 20004117001    | 1        |
| Anzag                   | Hydrocortisonacetat | 22002539013    | 1        |
| Apo-ident               | Hydrocortisonacetat | 1907011-01     | 1        |
| apomix                  | Hydrocortisonacetat | 1404017-02     | 1        |
| apomix                  | Hydrocortisonacetat | 16095407       | 1        |
| Bombastus               | Hydrocortisonacetat | 123Validierung | 1        |
| Bombastus               | Hydrocortisonacetat | 1505008-03     | 1        |
| Bombastus               | Hydrocortisonacetat | 15356903       | 1        |
| Bombastus               | Hydrocortisonacetat | 1604052-01     | 1        |
| Bombastus               | Hydrocortisonacetat | 2712M01718     | 1        |
| Caeelo                  | Hydrocortisonacetat | 17086204       | 1        |
| Caello/Anzag            | Hydrocortisonacetat | 15067003       | 1        |
| Caelo                   | Hydrocortisonacetat |                | 7        |
| Caelo                   | Hydrocortisonacetat | 10024150042    | 1        |
| Caelo                   | Hydrocortisonacetat | 10301904       | 1        |
| Caelo                   | Hydrocortisonacetat | 1061704        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge              | Spektren |
|-----------|---------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11098604            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11098612            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11098615            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1112031-02          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263902            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263905            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263913            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263915            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263916            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 11263917            | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1130317             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 118107-3            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12008402            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12008405            | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12021502            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1205034-01          | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1209003-01          | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12121801            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1213M-01718         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12182402            | 10       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12182403            | 5        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12182404            | 19       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12182405            | 17       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12182408            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12183403            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330102            | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330103            | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330104            | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330105            | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330106            | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330107            | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330108            | 15       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330110            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330111            | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330111-3507411061 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330112            | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330113            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330114            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 12330116            | 10       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155302            | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155303            | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155304            | 5        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155306            | 5        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155307            | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13155308            | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 131553080           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291701            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291704            | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291705            | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291706            | 10       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291707            | 14       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291708            | 7        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291709            | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13291711            | 7        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1391704             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1391706             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 13G09-N08           | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1403903             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043901            | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043902            | 10       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043903         | 12       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043904         | 14       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043905         | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043906         | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043907         | 14       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14043908         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1406211718       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144802         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144803         | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144804         | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144805         | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144806         | 15       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14144807         | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1430102          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1430140          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301401         | 15       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301402         | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301403         | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301404         | 7        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301405         | 24       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301406         | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301407         | 17       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14301408         | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 14I16-B01-300292 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1501035          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1505008-01       | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15061006         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15061207         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067003         | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067004         | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067005         | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067006         | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067010         | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067011         | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15067013         | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1508029-01       | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15216204         | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15356901         | 17       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15356902         | 20       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15356903         | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15356904         | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1536902          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15A07-B03-306545 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15H24_B01-316480 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 15H24-B01-314236 | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1600406          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 160044003        | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004402         | 19       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004403         | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004404         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004405         | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004406         | 27       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004407         | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16004408         | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 160044402        | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1604052          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1604052-01       | 6        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1605410          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 160629HA         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095402         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095404             | 33       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095405             | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095406             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095407             | 37       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095408             | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16095410             | 7        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1623708              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238704             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238705             | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238706             | 34       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238706-12517/2     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238707             | 15       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238708             | 25       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238708-200417/1    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238709             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238710             | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238712             | 25       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238713             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238713-20170818Ma2 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16238714             | 12       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1623888704           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 163163055402         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 166004407            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 16C15-B04-321459     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17011402             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17053185             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170602101            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1706021-01           | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170804HA/1604052-01  | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170856206            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086202             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 170862024            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086203             | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086204             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086205             | 27       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086205-20170818Ma3 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086206             | 11       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086207             | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086209             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086211             | 10       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086212             | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17086221             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 171106HA/17086204    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17142802             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1721905              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219702             | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219703             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219704             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219705             | 65       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 172197050            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 172197055662         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219706             | 31       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219707             | 49       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219708             | 47       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 172197085556         | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219709             | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219710             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219713             | 4        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17219714             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17358402             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17358403             | 9        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17358404             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-348983     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18011304             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 180219HA/17219707    | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1805010-01           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 181115181            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18121710             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142802             | 16       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142803             | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142804             | 39       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142805             | 45       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142805-H20181115Ma | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142806             | 42       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142807             | 26       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142808             | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 181428087            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142809             | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142810             | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142811             | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142812             | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142814             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142815             | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18142904             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 181442805            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1827006              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1827015              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278003             | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278004             | 38       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278005             | 59       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278006             | 29       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278007             | 24       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278008             | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278010             | 36       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278011             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278014             | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278015             | 33       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278016             | 28       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278017             | 5        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278018             | 19       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278019             | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278020             | 24       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278021             | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18278021ma           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1828007              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1828014              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 187278005            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-357240     | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 190372703            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1907011-02           | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 190910209            | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1913807              | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 191383001            | 10       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 191383004            | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138301             | 24       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138302             | 18       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138303             | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138304             | 28       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138305             | 29       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138306             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138307         | 43       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19138308         | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1918304          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 192241005        | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 192241008        | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 1938305          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19j10-f04-366276 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04-366276 | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200000978004     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200000978007     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200004117001     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000078008       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000977002      | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978004      | 34       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978005      | 28       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978006      | 31       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978007      | 23       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978008      | 21       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978009      | 12       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20000978010      | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000097808       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200009978005     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20001708003      | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200041117006     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200041147001     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004117001      | 61       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004117004      | 15       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004117005      | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004117006      | 12       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004117007      | 3        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000411701       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200041176        | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000417001       | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278002      | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278003      | 30       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278004      | 52       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278005      | 16       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278006      | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278008      | 13       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20004278009      | 8        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000427806       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000977002       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2000978008       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004029-01       | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004117001       | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004117006       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004117007       | 2        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004278005       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2004278008       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 200660707        | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 20160727Ma2      | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2021803          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2061401          | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 2100215013       | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 210024150002     | 1        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415001      | 30       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415002      | 22       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415004      | 28       |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415005      | 5        |
| Caelo     | Hydrocortisonacetat | 21002415006      | 20       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz            | Charge            | Spektren |
|---------------|---------------------|-------------------|----------|
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415008       | 5        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415009       | 17       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415010       | 10       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415011       | 30       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415012       | 12       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415014       | 12       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21002415015       | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003093011       | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 210035530004      | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553003       | 4        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553004       | 10       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553005       | 13       |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553006       | 8        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553007       | 8        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553009       | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 21003553010       | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2100415004        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2200253008        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539002       | 9        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539003       | 6        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539004       | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539005       | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539008       | 5        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539009       | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539010       | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539015       | 3        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539018       | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 22002539019       | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2202539003        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2202539004        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2202539008        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 25(1805010-01)    | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 25101201          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2612M01718        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 27091307          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 27091403          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 2734              | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 28071508          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 301115            | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 3110491           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 3110516           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 3434              | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 418M-01718        | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 6071801           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 6101707           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 7051303           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 7082003           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 7086205           | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 84280411          | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | 978004            | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | Caelo             | 2        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | Caelo/20004117005 | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | Hydc01122022      | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | NCEHAC161003      | 1        |
| Caelo         | Hydrocortisonacetat | test              | 1        |
| Caeol/Noweda  | Hydrocortisonacetat | 19138307          | 1        |
| Caeol/Phoenix | Hydrocortisonacetat | 16004402          | 1        |
| Caeol/Phönix  | Hydrocortisonacetat | 17219708          | 1        |
| Caeolo/Noweda | Hydrocortisonacetat | 13155303          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caelo/Spangro             | Hydrocortisonacetat | 20000978004 | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Hydrocortisonacetat | 18278016    | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Hydrocortisonacetat | 19138305    | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Hydrocortisonacetat | 20000978007 | 1        |
| Caesar & Loretz /Alliance | Hydrocortisonacetat | 21002415010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 14144806    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138308    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278020    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH, Now | Hydrocortisonacetat | 22002539002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AEP | Hydrocortisonacetat | 19138305    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Hydrocortisonacetat | 20000978010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Hydrocortisonacetat | 18278014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hydrocortisonacetat | 22002539004 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/all  | Hydrocortisonacetat | 20000978005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Alli | Hydrocortisonacetat | 20000978004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 191383001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138307    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138304    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Hydrocortisonacetat | 20000978009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 20004117006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 20004117007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000977002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 22002539004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEJE | Hydrocortisonacetat | 19138302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278021    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000977002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Hydrocortisonacetat | 18278015    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Hydrocortisonacetat | 19138301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortisonacetat | 18278016    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Hydrocortisonacetat | 191383001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Now  | Hydrocortisonacetat | 20004278006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278017    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 191383004   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 191383001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415011 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18142806    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 18278005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 191383004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138304    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 22002539004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 22002539013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138305    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 19138307    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20000978007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21002415010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 21003553009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydrocortisonacetat | 22002539003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Hydrocortisonacetat |             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz            | Charge      | Spektren |
|----------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 12182405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 15067004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 16004402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 16004408    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 16095405    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 16095406    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 17219706    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 17219708    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18142804    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18142815    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 182778014   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278003    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278004    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278005    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278006    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278007    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278008    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278010    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278014    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278015    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278016    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278018    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278019    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278020    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 18278021    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 191383001   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 191383004   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138301    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138302    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138303    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138304    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138305    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138307    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19138308    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 19A24       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000977002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978004 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978005 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978007 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978008 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978009 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20000978010 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 23       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004117004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004117005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004117006 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004117007 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278002 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278006 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 20004278009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 14       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 21002415004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 21002415005 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hydrocortisonacetat | 21002415006 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz            | Charge         | Spektren |
|----------------------------|---------------------|----------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415008    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415010    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415011    | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415012    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21002415014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553005    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553006    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553007    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553009    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 21003553010    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 22002539002    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 22002539003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 22002539004    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 22002539008    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH       | Hydrocortisonacetat | 22002539019    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH Anzag | Hydrocortisonacetat | 18278019       | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...    | Hydrocortisonacetat | 20000978004    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden     | Hydrocortisonacetat | 18278005       | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden     | Hydrocortisonacetat | 19138307       | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden     | Hydrocortisonacetat | 20004278005    | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD        | Hydrocortisonacetat | 17219706       | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...    | Hydrocortisonacetat | 20000978008    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...    | Hydrocortisonacetat | 20004278004    | 2        |
| Caesar & Loretz            | Hydrocortisonacetat | 16095404       | 1        |
| Caesar & Loretz            | Hydrocortisonacetat | 17086203       | 1        |
| Caesar & Loretz            | Hydrocortisonacetat | 18142815       | 2        |
| Caesar / Gehe              | Hydrocortisonacetat | 15067003       | 1        |
| Caesar u Loretz            | Hydrocortisonacetat | 15067003       | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH     | Hydrocortisonacetat | 18278020       | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH,P...    | Hydrocortisonacetat | 16238708       | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/AHD     | Hydrocortisonacetat | 15356903       | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag   | Hydrocortisonacetat | 14301405       | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH         | Hydrocortisonacetat | 21002415002    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix      | Hydrocortisonacetat | 12182405       | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix      | Hydrocortisonacetat | 12330103       | 1        |
| caesar&loretz,PHönix...    | Hydrocortisonacetat | 15067003       | 1        |
| Caesar&LoretzGmbH, P...    | Hydrocortisonacetat | 18278006       | 1        |
| Caesar/Gehe                | Hydrocortisonacetat | 20000978005    | 1        |
| caesar                     | Hydrocortisonacetat | 14301402       | 1        |
| Caolo                      | Hydrocortisonacetat | 17219707       | 2        |
| Carli/ Phoenix             | Hydrocortisonacetat | 20004117004    | 1        |
| Cealo / Noweda             | Hydrocortisonacetat | 13291707       | 1        |
| Cealo, GEHE                | Hydrocortisonacetat | 20004278002    | 2        |
| Cealo/ Anzag               | Hydrocortisonacetat | 16238712       | 1        |
| Cealo/ Anzag               | Hydrocortisonacetat | 17219702       | 1        |
| Cealo/ Noweda              | Hydrocortisonacetat | 20000978008    | 1        |
| Cealo/Gehe                 | Hydrocortisonacetat | 16095410       | 2        |
| Cealo/Noweda               | Hydrocortisonacetat | 18278016       | 2        |
| Cealo/Sanacorp             | Hydrocortisonacetat | 20000978009    | 1        |
| Cealo                      | Hydrocortisonacetat | 1706021-01     | 1        |
| Eplus                      | Hydrocortisonacetat | 17219708       | 1        |
| EuRho Noweda               | Hydrocortisonacetat | 1907011-02     | 1        |
| EuRho/ Anzag               | Hydrocortisonacetat | 29(1907011-01) | 1        |
| Eurho/ Noweda              | Hydrocortisonacetat | 1703021-01     | 1        |
| EuRho/ NOWEDA              | Hydrocortisonacetat | 1805010-01     | 2        |
| EuRho/ VDL                 | Hydrocortisonacetat | 1706021-01     | 1        |
| EuRho/AHD                  | Hydrocortisonacetat | 1706021-01     | 1        |
| EuRho/Alliance Healt       | Hydrocortisonacetat | 1907011-01     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz            | Charge              | Spektren |
|---------------|---------------------|---------------------|----------|
| EuRho/Gehe    | Hydrocortisonacetat | 1805010-01          | 2        |
| EuRho/Kehr    | Hydrocortisonacetat | 1907011-02          | 1        |
| Eurho/Noweda  | Hydrocortisonacetat | 200402902           | 1        |
| EuRho/Phoenix | Hydrocortisonacetat | 1209003-01          | 1        |
| EuRho/Phönix  | Hydrocortisonacetat | 2004029-01          | 1        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 1107004-03          | 1        |
| Eurho         | Hydrocortisonacetat | 1706021-01          | 1        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 1706021-01          | 1        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 17086212            | 1        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 1805010-01          | 7        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 1907011-01          | 1        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 1907011-02          | 2        |
| EuRho         | Hydrocortisonacetat | 2004029-01          | 3        |
| Euro OT/Anzag | Hydrocortisonacetat | 1706021-01          | 2        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat |                     | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1107004-03          | 2        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1112031-01          | 11       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1112031-02          | 3        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 120503401           | 3        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1205034-01          | 26       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 12090003-01         | 3        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 120900301           | 2        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1209003-01          | 20       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1404017-01          | 13       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1404017-02          | 6        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1404017-03          | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 140900501           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1409005-01          | 17       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 140900502           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1409005-02          | 4        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 14301406            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1500829-01          | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 150103501           | 3        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1501035-01          | 14       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1502000801          | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1505008             | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 150500801           | 3        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1505008-01          | 54       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1508023-01          | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1508029             | 2        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 150802901           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1508029-01          | 36       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1508029-02          | 4        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1508029-03          | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 15356903            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 16004406            | 2        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 160405201           | 5        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1604052-01          | 77       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 16238707            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 170602-01           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1706021             | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1706021-0           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 170602101           | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 1706021-01          | 84       |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 17066021-01         | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 170830HA/1706021-01 | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 17086202            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 17086203            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 17086204            | 1        |
| Euro OTC      | Hydrocortisonacetat | 17219705            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge           | Spektren |
|--------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 17219709         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 180501001        | 8        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1805010-01       | 123      |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18050101         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1805010-1        | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18050101-01      | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 180510-01        | 2        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18142805         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18142808         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18142811         | 3        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 18278014         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907001-01       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907011          | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 190701101        | 2        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-01       | 29       |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 190701102        | 2        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-02       | 22       |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-03       | 7        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 19070111-03      | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-42       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 1907077-02       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 19138307         | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2004029          | 3        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 200402901        | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2004029-01       | 45       |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2004029-02       | 7        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2205004_01       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2205004-01       | 11       |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 2604052-01       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 30(1805010-01)   | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 31(1907011-01)   | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 508029-01        | 2        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | 911I-01718       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | EuroOTC          | 2        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | HCAZ11004K       | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | K061828180402    | 1        |
| Euro OTC                 | Hydrocortisonacetat | L68934           | 1        |
| Euro/ Sanacorp           | Hydrocortisonacetat | 1409005-01       | 1        |
| Euro/Alliance Healthcare | Hydrocortisonacetat | 1508029-01       | 1        |
| Euro/Gehe                | Hydrocortisonacetat | 1404017-01       | 1        |
| Euro/L10                 | Hydrocortisonacetat | 190701101        | 1        |
| Euro/L10                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-01       | 1        |
| Euro/Noweda              | Hydrocortisonacetat | 1805010-01       | 2        |
| Euro/Phönix              | Hydrocortisonacetat | 1805010          | 1        |
| Euro/sanacorp            | Hydrocortisonacetat | 1604052-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Hydrocortisonacetat | 1805010-01       | 1        |
| Euroo/Noweda             | Hydrocortisonacetat | 2004029-01       | 1        |
| Europh-Gehe              | Hydrocortisonacetat | 1508029-01       | 1        |
| EuRro/Anzag              | Hydrocortisonacetat | 1706021-01       | 2        |
| Fagro/Gehe               | Hydrocortisonacetat | 15A07-B03_306545 | 1        |
| Fagro/Noweda             | Hydrocortisonacetat | 18142804         | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat |                  | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 11/01-N05        | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 1112031          | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 12330107         | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 12K15-N04        | 6        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 13/31-B07-290061 | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 13155311         | 1        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 13A03-N04        | 4        |
| Fagron                   | Hydrocortisonacetat | 13B25-N04        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13E31-N02        | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13E31-No2        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13F25-B05-300290 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13G09-N08        | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13J31-B07        | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13J31B07290061   | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13J31-B07-290061 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 13J31-B07-290062 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14043903         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14043905         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14043906         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14144804         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14301402         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14301408         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14A13-B04        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14A13-B04-294158 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 14I16-B01-300292 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15067006         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 157000-0002      | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A03-B09-307133 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A03-B09-307300 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A07-B03-306545 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A30-B09        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15A30-B09-307133 | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15H24-B01        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15h24-b01-314236 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15H24-B01-314236 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15H24-B01-316480 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15J28-B12        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15J28-B12-316481 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15J28-b12-317771 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 15J28-B12-317771 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16004402         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 160405201        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 1604052-01       | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16095407         | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16238707         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16B03-B04        | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16B03-B04-319407 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16B03-B04-320156 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16C15-B04-321458 | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16C15-B04-321459 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16H18-B04        | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16H18-B04-325093 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16H18B04327324   | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16H18-B04-327324 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16h18-b04-327325 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16H18-B04-327325 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16J28-B05        | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16J28-B05-330083 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 16J28-B51-333889 | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17086211         | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17219706         | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17C10            | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17C10-B01-333961 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17C10-B01-333962 | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17C10-B01-335774 | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03            | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-338750 | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-341304 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17g03-b06-341305     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-341305     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-341843     | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-345375     | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17G03-B06-345375     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19                | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04            | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19B04345374       | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-345374     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-348983     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-350448     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18142806             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18278005             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07                | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03            | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-352228     | 8        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-355044     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-356259     | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-357240     | 7        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-357240     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19090001             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24B05             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05            | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-359123     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05359124      | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-359124     | 7        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-361623     | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-361624     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-361623     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J00                | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-f04            | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04            | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04-36627      | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04366275      | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04-366275     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04-366276     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19j10-f04-366277     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19J10-F04-366277     | 4        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19j10-f04-366278     | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 19M0-F04-366277      | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 200508-1             | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20804-F07-370096     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20B04-F07-370094     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20B04-F07-370095     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20B04-F07-370096     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20F19-F01-371737     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20F19F01371738       | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20F19-F01-371740     | 3        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20J13-F10            | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20J13-F10-375214     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20J13-F10-375216     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20J13-F10-375217     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 21d22-f01-378700     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22A17-B07-216283     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22A17-B07-216284     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22A17-B07-216285     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 22H11-B01-220314     | 2        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 20F19-F01-371737     | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 32(20F19-F01-371738) | 1        |
| Fagron    | Hydrocortisonacetat | 33(20F19-F01-371738) | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-------------------|---------------------|-------------------|----------|
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | 345873/P-19091821 | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | 3613A-01718       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | 7C10-B01-333961   | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | 8563642           | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | B05-3591203       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | F01-3717308       | 2        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | F04-3662707       | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | HC0024            | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | M39171            | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC130201      | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC151101      | 1        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC170201      | 2        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC170507      | 4        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC181105      | 2        |
| Fagron            | Hydrocortisonacetat | NCEHAC1900901     | 1        |
| Fargon            | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-345373  | 1        |
| Fargon            | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-356259  | 1        |
| Fargon            | Hydrocortisonacetat | 19A24-B05-361622  | 1        |
| Fargon            | Hydrocortisonacetat | F01-3717308       | 1        |
| Fargon            | Hydrocortisonacetat | F04-3662705       | 2        |
| Faron/Noweda      | Hydrocortisonacetat | 19A24_B05_361622  | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 1209003-01        | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 1605410           | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 16095404          | 2        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 17219702          | 2        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 17219703          | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 18142803          | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 18278006          | 1        |
| Fiebig            | Hydrocortisonacetat | 18278010          | 1        |
| Finteler Apotheke | Hydrocortisonacetat | 1604052-01        | 2        |
| Gatt-Koller       | Hydrocortisonacetat | 1734/05154415     | 1        |
| Gatt-Koller       | Hydrocortisonacetat | 1802876           | 1        |
| GEHE 03.07.2014   | Hydrocortisonacetat | 14043903          | 1        |
| Gehe amax         | Hydrocortisonacetat | 16238712          | 1        |
| Gehe amax         | Hydrocortisonacetat | 18142807          | 2        |
| Gehe amax         | Hydrocortisonacetat | 18278008          | 2        |
| Gehe amax         | Hydrocortisonacetat | 18278019          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 1205034-01        | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 14043905          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 14144805          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 1501035-01        | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 15356901          | 2        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 15356902          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 16004408          | 2        |
| GEHE              | Hydrocortisonacetat | 1604052-01        | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 16095407          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 16238710          | 1        |
| GEHE              | Hydrocortisonacetat | 16238712          | 1        |
| GEHE              | Hydrocortisonacetat | 16238713          | 1        |
| GEHE              | Hydrocortisonacetat | 1706021-01        | 2        |
| GEHE              | Hydrocortisonacetat | 17219703          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 17219704          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 17219705          | 3        |
| gehe              | Hydrocortisonacetat | 17219707          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 17219707          | 3        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 1805010-01        | 4        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 18142804          | 1        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 18142812          | 2        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 18278004          | 2        |
| Gehe              | Hydrocortisonacetat | 18278010          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| gehe                    | Hydrocortisonacetat | 18278014         | 1        |
| GEHE                    | Hydrocortisonacetat | 18278020         | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 19138305         | 2        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 19138307         | 4        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 200004117001     | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 20000978006      | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 20000978009      | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 21002415001      | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 22002539008      | 1        |
| Gehe                    | Hydrocortisonacetat | 22002539015      | 1        |
| GEHE                    | Hydrocortisonacetat | 2205004-01       | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 16238710         | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 18142815         | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 18278016         | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 19138307         | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 20000978004      | 1        |
| Geilenkirchen           | Hydrocortisonacetat | 20004117004      | 1        |
| Hedinger/Gehe           | Hydrocortisonacetat | 1112031-02       | 1        |
| Hedinger/Sanacorp       | Hydrocortisonacetat | 1706021-01       | 2        |
| Henan Lihua Pharma. ... | Hydrocortisonacetat | 18142806         | 1        |
| Henan Lihua Pharmace... | Hydrocortisonacetat | 20000978008      | 1        |
| Henan Lihua Pharmace... | Hydrocortisonacetat | 2004029-01       | 1        |
| Henan/Noweda            | Hydrocortisonacetat | K06M20190611     | 1        |
| Henan/Noweda            | Hydrocortisonacetat | KD6M20190612     | 1        |
| Henan/Phoenix           | Hydrocortisonacetat | K06M20190612     | 2        |
| Henan / Gehe            | Hydrocortisonacetat | 20000978004      | 1        |
| Hepart                  | Hydrocortisonacetat | 14144804         | 1        |
| Ichthyol GmbH/Noweda    | Hydrocortisonacetat | 17086205         | 1        |
| Jenne                   | Hydrocortisonacetat | 21002415006      | 1        |
| Kehr                    | Hydrocortisonacetat | 1706021-01       | 2        |
| Kehr                    | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-347866 | 1        |
| Kehr                    | Hydrocortisonacetat | 22002539013      | 1        |
| Kehr                    | Hydrocortisonacetat | 22002539015      | 1        |
| Klenk                   | Hydrocortisonacetat | 1/06021-01       | 1        |
| Klenk                   | Hydrocortisonacetat | 1112031-01       | 1        |
| Klenk                   | Hydrocortisonacetat | 14301401         | 1        |
| Klenk                   | Hydrocortisonacetat | 18142803         | 1        |
| Krieger                 | Hydrocortisonacetat | 2205004-01       | 1        |
| L10                     | Hydrocortisonacetat | 1706021-01       | 5        |
| L12                     | Hydrocortisonacetat | 1604052-01       | 3        |
| Lihua/phönix            | Hydrocortisonacetat | K06A20140801M    | 1        |
| Midas                   | Hydrocortisonacetat | 17219707         | 1        |
| Nachprüfung             | Hydrocortisonacetat |                  | 1        |
| Nachprüfung             | Hydrocortisonacetat | 2082019-4        | 1        |
| Noveda                  | Hydrocortisonacetat | 20000978008      | 1        |
| Noweda /Cealo           | Hydrocortisonacetat | 20000978004      | 1        |
| Noweda 17.07.2015       | Hydrocortisonacetat | 14301403         | 1        |
| Noweda am 10.10.2017    | Hydrocortisonacetat | 1706021          | 1        |
| Noweda/ Pharmacia & ... | Hydrocortisonacetat | 1205034-01       | 1        |
| Noweda/Euro             | Hydrocortisonacetat | 1501035-01       | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 1112031-02       | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 13G09-N08        | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 16095407         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 16095410         | 2        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 16238710         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 17219705         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 17219706         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 17219707         | 4        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18142804         | 2        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18142805         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18142806         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18142807         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18142808         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18278004         | 2        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18278010         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18278014         | 2        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18278015         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 18278019         | 3        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 1907011-01       | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 19138303         | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 20000978005      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 20000978010      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 20004117005      | 2        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 20004117007      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 20004278004      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 21002415011      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 21002415014      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 22002539005      | 3        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 22002539008      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | 22002539013      | 1        |
| Noweda                  | Hydrocortisonacetat | caelo            | 1        |
| Otto Fischer GmbH&Co... | Hydrocortisonacetat | 1907011-02       | 3        |
| ph euro                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-01       | 1        |
| ph euro                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-02       | 1        |
| Pharmacia&Upjohn Com... | Hydrocortisonacetat | 1209003-01       | 1        |
| Phoenix 14.01.2015 E... | Hydrocortisonacetat | 14043902         | 1        |
| Phoenix 24.01.2019      | Hydrocortisonacetat | 18278004         | 1        |
| Phoenix Goettin         | Hydrocortisonacetat | 1209003-01       | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 1209003-01       | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 12182402         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 12330107         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 1568/05131813    | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 15A30-B09        | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 15J28-B12        | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 16004403         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 17086204         | 2        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 17086205         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 18142802         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 18278015         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 18278016         | 2        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 18H07-B03-352227 | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 1907011-03       | 2        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 19138304         | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 20000978004      | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 20004117001      | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 20004278004      | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 20004278008      | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 200303103        | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 2004029-01       | 2        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 200421105        | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 3068             | 1        |
| Phoenix                 | Hydrocortisonacetat | 3209             | 1        |
| Phönix Gotha            | Hydrocortisonacetat | 12182405         | 1        |
| Phönix Gotha            | Hydrocortisonacetat | 12330108         | 1        |
| Phönix Gotha            | Hydrocortisonacetat | 17219706         | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret... | Hydrocortisonacetat | 191383001        | 1        |
| Phönix/Lihua            | Hydrocortisonacetat | 1409005-01       | 1        |
| Phönix                  | Hydrocortisonacetat | 1112031-01       | 1        |
| Phönix                  | Hydrocortisonacetat | 1112031-02       | 1        |
| Phönix                  | Hydrocortisonacetat | 1205034-01       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|----------|
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 12182405    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 12A13-N02   | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 12K15-No4   | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 14144804    | 2        |
| phönix    | Hydrocortisonacetat | 15356901    | 2        |
| phönix    | Hydrocortisonacetat | 16238708    | 1        |
| phönix    | Hydrocortisonacetat | 16238712    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 1706021-01  | 1        |
| PHÖNIX    | Hydrocortisonacetat | 17086211    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 17219705    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 1805010-01  | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18142802    | 1        |
| phönix    | Hydrocortisonacetat | 18142804    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18142815    | 2        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278004    | 2        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278005    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278006    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278010    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278014    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 18278016    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 19138302    | 3        |
| PHÖNIX    | Hydrocortisonacetat | 19138305    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 19138307    | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20000978004 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20000978006 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20000978010 | 1        |
| phonix    | Hydrocortisonacetat | 20004117001 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20004278002 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 1        |
| PHÖNIX    | Hydrocortisonacetat | 20004278003 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 20004278004 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 2000978007  | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 2000978009  | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 2004029-01  | 4        |
| PHÖNIX    | Hydrocortisonacetat | 21002415001 | 2        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 21002415002 | 1        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | 21002415004 | 2        |
| Phönix    | Hydrocortisonacetat | AKD8        | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 16095410    | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 17219705    | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 18278010    | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 19138307    | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 20000977002 | 1        |
| Röntgen   | Hydrocortisonacetat | 21002415010 | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 1107004-03  | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 11263913    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 12182404    | 2        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 12330103    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 13155302    | 2        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 13291704    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 14043903    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 1409005-01  | 3        |
| sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 14301406    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 1501035-01  | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 16095407    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 16238706    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 16238708    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 16238710    | 1        |
| Sanacorp  | Hydrocortisonacetat | 1706021-01  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 17219704         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 17219708         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 18142805         | 2        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 18278006         | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 18278008         | 3        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 185010-01        | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 191383004        | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 20004117006      | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 20004278003      | 6        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 20004278009      | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 21002415001      | 1        |
| Sanacorp                | Hydrocortisonacetat | 22002539010      | 1        |
| SanacorpWE:13.02.201... | Hydrocortisonacetat | 1604052-01       | 1        |
| Tianjin Jinjin Pharm... | Hydrocortisonacetat | 19138304         | 1        |
| Tianjin Jinjin Pharm... | Hydrocortisonacetat | 18278019         | 1        |
| Tianjin Jinjin/Gehe     | Hydrocortisonacetat | 17L19-B04-345373 | 1        |
| Tianjin/Noweda          | Hydrocortisonacetat | HD0027           | 1        |
| Tianjin/Noweda          | Hydrocortisonacetat | HD0039           | 2        |
| Wepa/Noweda             | Hydrocortisonacetat | 20004117001      | 1        |
| xxx                     | Hydrocortisonacetat |                  | 1        |

- 216 915 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 745 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 429             | 0              | 148 702         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1066            | 0              | 173 177         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5208            | 39             | 216 915         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6014 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4371 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,2567 % (> 99,1995 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21295     | 21889              | 6,73                      | 176,52                          |
| 21462     | 21889              | 6,06                      | 176,44                          |
| 21889     | 21889              | 0,00                      | 179,13                          |
| 22241     | 21889              | 4,70                      | 177,37                          |
| 22564     | 22564              | 0,00                      | 181,11                          |
| 24392     | 24392              | 0,00                      | 177,63                          |
| 24590     | 21889              | 8,20                      | 180,66                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Hydroxyethylcellulose                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006129-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulose; Hydroxyethylcellulose (nominale Viskosität 10000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (nominale Viskosität 300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose 10.000 mPa · s; Hydroxyethylcellulose 250 HX Pharm; Hydroxyethylcellulose 250G Pharm; Hydroxyethylcellulose 250M Pharm; Hydroxyethylcellulose 295mPa · s; Hydroxyethylcellulose 4400mPa · s; Hydroxyethylcellulose 8500mPa · s; Hydroxyethylcellulosum; NATROSOL® 250 G Pharm.; NATROSOL® 250 HX Pharm.; NATROSOL® 250 M Pharm

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Hydroxyethylcellulose   | 8     | 37    | 0     |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Carmellose-Natrium     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydroxypropylcellulose | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hypromellose           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylcellulose        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 88,41                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Hydroxyethylcellulose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 181131   | 26775     | 40       | 20180612*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22002812 | 26779     | 40       | 20221031*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22002812 | 26779SI   | 20       | 20221031*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 23000202 | 26781     | 40       | 20230210*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 23000202 | 26781SI   | 20       | 20230210*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 13378506 | 26785     | 40       | 1507205    |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 12274720 | 26789     | 20       | 20121001   |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 171151   | 26793     | 40       | 20170523*  |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22000306 | 26812     | 40       | 20220314*  |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2306013  | 26884     | 40       | 20230801*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1670 Spektren von 44 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 190174 | 26774     | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 191675 | 26776     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 20000136         | 26777                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22000131         | 26778                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 12249204         | 26782                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 14352504         | 26790                | 60       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 161006           | 26791                | 60       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 16012909         | 26792                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 16252003         | 26794                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 16252008         | 26795                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 16278705         | 26796                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 173196           | 26798                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 17115103         | 26799                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 190769           | 26802                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 190767           | 26803                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 192602           | 26806                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 21001636         | 26810                | 50       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 20004006004      | 26811                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 23001448         | 26854                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 23002026         | 26966                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2211007          | 26780                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1110024-04       | 26783                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1606030          | 26786                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1610039          | 26787                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1711012          | 26800                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1804003          | 26801                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1907013          | 26804                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 1911004          | 26805                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2008018          | 26807                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2101017          | 26808                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2302006          | 26814                | 40       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2305002          | 26815                | 40       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 13H22-N11        | 26784                | 40       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 16E09-B05-327042 | 26788                | 40       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 20H03-B06-197061 | 26809                | 50       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 21G14-B02-213646 | 26813                | 40       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 23E11-B01-232178 | 26986                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22000131         | 26778SI              | 10       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 16278705         | 26797                | 40       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 20004006004      | 26811SI              | 10       |
| Caelo     | Hydroxyethylcellulose | 22000306         | 26812SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2211007          | 26780SI              | 20       |
| Euro OTC  | Hydroxyethylcellulose | 2302006          | 26814SI              | 20       |
| Fagron    | Hydroxyethylcellulose | 21G14-B02-213646 | 26813SI              | 20       |

- 172 573 Spektren aus insgesamt 3429 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylcellulose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1670            | 0              | 172 573         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6407 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26775     | 26775              | 0,00                      | 137,32                          |
| 26779     | 26779              | 0,00                      | 162,61                          |
| 26781     | 26781              | 0,00                      | 152,05                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 26785            | 26785                          | 0,00                                 | 172,15                                     |
| 26789            | 26781                          | 49,58                                | 177,48                                     |
| 26793            | 26793                          | 0,00                                 | 149,45                                     |
| 26812            | 26812                          | 0,00                                 | 192,59                                     |
| 26884            | 26884                          | 0,00                                 | 175,67                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ibuprofen</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20205-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ibuprofen               | 8     | 10    | 36    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                |
|--------------------|--------------------------------|
| Ketoprofen         | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Tretinoin | 95,52                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ibuprofen | 11352219   | 20774     | 40       | 20120124   |
| Caelo     | Ibuprofen | 172271     | 23641     | 40       | 20170831*  |
| Caelo     | Ibuprofen | 19000539   | 25190     | 40       | 20200316*  |
| Caelo     | Ibuprofen | 22003138   | 26484     | 40       | 20221020*  |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 1211011-02 | 21248     | 40       | 1501533    |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 1410025-02 | 23587     | 40       | 20141125   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2004027 | 25278     | 40       | 20200603*  |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2208025 | 26339     | 40       | 20220915*  |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2208025 | 26339SI   | 20       | 20220915*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 430 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Ibuprofen | 13105108         | 21321                | 40       |
| Caelo     | Ibuprofen | 183003           | 24557                | 40       |
| Caelo     | Ibuprofen | 22002352         | 26359                | 40       |
| Caelo     | Ibuprofen | 22004099         | 26498                | 40       |
| Caelo     | Ibuprofen | 23000201         | 26722                | 40       |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2210019          | 26430                | 40       |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2301018          | 26521                | 40       |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2212017          | 26531                | 40       |
| Euro OTC  | Ibuprofen | 2301054          | 26575                | 40       |
| Fagron    | Ibuprofen | 23C20-B03-229831 | 26827                | 30       |
| Caelo     | Ibuprofen | 22002352         | 26359SI              | 20       |
| Caelo     | Ibuprofen | 22003138         | 26484SI <sup>†</sup> | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 813 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 133 Spektren von 62 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge       | Spektren |
|-------------------------|-----------|--------------|----------|
| Audor Pharma            | Ibuprofen | 2212017-01   | 1        |
|                         | Ibuprofen | 2301054-01   | 1        |
|                         | Ibuprofen | 2210019-01   | 5        |
| Caelo                   | Ibuprofen |              | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 1410025-02   | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 17227101     | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 17227102     | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 17351401     | 3        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 17351403     | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 17351410     | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 183003002    | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 18300303     | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 18300304     | 2        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 21000655001  | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 220002352001 | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 22003138003  | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 22003138006  | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 22004099001  | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 2208025-01   | 1        |
| Caelo                   | Ibuprofen | 2210019-01   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ibuprofen | 18300304     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ibuprofen | 183003002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Ibuprofen | 21000655003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 183003002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 21000655001  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 22002352001  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 22003138004  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 22004099001  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Ibuprofen | 22004099003  | 1        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 1211011-01   | 1        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 1410025-01   | 6        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 1410025-02   | 7        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 2004027-01   | 2        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 2004027-02   | 2        |
| Euro OTC                | Ibuprofen | 220802501    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------|-----------|------------------|----------|
| Euro OTC      | Ibuprofen | 2208025-01       | 26       |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 220825-01        | 1        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 2210019-01       | 16       |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 2210019-02       | 6        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 221201701        | 1        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 2212017-01       | 1        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 2301018-01       | 5        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 7050-4896        | 2        |
| Euro OTC      | Ibuprofen | 9061807          | 1        |
| Euro/Sanacorp | Ibuprofen | 2208025-01       | 2        |
| Fagron        | Ibuprofen | 22K07-B12-224949 | 2        |
| GEHE          | Ibuprofen | 15103011         | 1        |
| GEHE          | Ibuprofen | 22003138004      | 1        |
| Gehe          | Ibuprofen | 22003138008      | 3        |
| Jenne         | Ibuprofen | 22003138003      | 2        |

- 222 029 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 271 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ibuprofen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 430             | 0              | 173 813         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 133             | 0              | 222 029         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 95,4887 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20774     | 26339              | 12,40                     | 97,98                           |
| 21248     | 21248              | 0,00                      | 99,44                           |
| 23587     | 25278              | 6,33                      | 98,91                           |
| 23641     | 23641              | 0,00                      | 99,92                           |
| 25190     | 25190              | 0,00                      | 97,24                           |
| 25278     | 25278              | 0,00                      | 99,50                           |
| 26339     | 26339              | 0,00                      | 95,52                           |
| 26484     | 26484              | 0,00                      | 95,63                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Indometacin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20720-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Indometacin             | 6     | 4     | 30    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Diclofenac-Kalium  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Diclofenac-Natrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 75,63                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Indometacin | 1012009-02       | 20720     | 40       | 1402050    |
| Euro OTC  | Indometacin | 1205002-01       | 21327     | 40       | 20120521   |
| Euro OTC  | Indometacin | 1512031          | 22291     | 60       | 20160122*  |
| Euro OTC  | Indometacin | 1612017          | 22981     | 40       | 20170209*  |
| Fagron    | Indometacin | 18H14-B04-365453 | 25062     | 40       | 20180920   |
| Fagron    | Indometacin | 21E12-F04-379312 | 25841     | 50       | 20210811   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 861 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Indometacin | 1801040          | 23969                | 40       |
| Euro OTC  | Indometacin | 2106012          | 25762                | 40       |
| Fagron    | Indometacin | 17I08-B06-339738 | 23715                | 40       |
| Fagron    | Indometacin | 23C04-B10-230386 | 26896                | 30       |
| Fagron    | Indometacin | 21E12-F04-379312 | 25841SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Indometacin | 23C04-B10-230386 | 26896SI              | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 144 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------|-------------|------------------|----------|
|              | Indometacin | 2106012-01       | 1        |
| apo-ident    | Indometacin | 1801040-01       | 1        |
| Caelo        | Indometacin | 1512031-01       | 1        |
| Caelo        | Indometacin | 1801040-01       | 3        |
| Caelo        | Indometacin | 1801040-02       | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1202002-02       | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1205002-01       | 2        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1205002-02       | 2        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1512031-01       | 17       |
| Euro OTC     | Indometacin | 16110102         | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1612017-01       | 9        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1612017-02       | 9        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1612017-2        | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 180104001        | 2        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1801040-01       | 25       |
| Euro OTC     | Indometacin | 180104002        | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1801040-02       | 19       |
| Euro OTC     | Indometacin | 1801040-03       | 5        |
| Euro OTC     | Indometacin | 1801044-02       | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 201606272030     | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 201612162018     | 2        |
| Euro OTC     | Indometacin | 2091716          | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 2100012-01       | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 2106012-01       | 14       |
| Euro OTC     | Indometacin | 27101709         | 1        |
| Euro OTC     | Indometacin | 612017-02        | 1        |
| Euro/ Euro   | Indometacin | 1801040-01       | 1        |
| Euro/Krieger | Indometacin | 1801040-02       | 1        |
| Fagron       | Indometacin |                  | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 14I08-B06-343286 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 14I25-B02-303648 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 15L09-B08-315982 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 17I08B06         | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 17I08-B06-339738 | 2        |
| Fagron       | Indometacin | 17I08-B06-343286 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 18H14-B03-352947 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 18H14-B03-359139 | 1        |
| Fagron       | Indometacin | 18H14-B04-368823 | 1        |
| Gehe         | Indometacin | 1512031-01       | 1        |
| Krieger/Euro | Indometacin | 4932195          | 1        |
| Noweda       | Indometacin | 1801040-01       | 3        |
| Sanacorp     | Indometacin | 1801040-03       | 1        |
| Sanacorp     | Indometacin | 2106012-01       | 2        |

- 222 018 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 277 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Indometacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 148 861         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 143             | 1              | 222 018         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,3056 % (> 97,2222 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20720     | 20720              | 0,00                      | 193,47                          |
| 21327     | 20720              | 6,97                      | 194,26                          |
| 22291     | 22291              | 0,00                      | 192,31                          |
| 22981     | 22981              | 0,00                      | 193,97                          |
| 25062     | 22291              | 6,00                      | 195,56                          |
| 25841     | 22981              | 6,80                      | 199,71                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Iodoform</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20094-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium; Jodoformium

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Iodoform                | 7     | 6     | 159   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 197,95                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Iodoform | 12283206  | 21297     | 40       | 20130709           |
| Caelo     | Iodoform | 16012302  | 23192     | 40       | AR-17-FG-012459-01 |
| Caelo     | Iodoform | 16012302  | 23407     | 40       | 20160211           |
| Caelo     | Iodoform | 191132    | 24710     | 40       | 20190524*          |
| Caelo     | Iodoform | 21000186  | 25647     | 40       | 20210316*          |
| Caelo     | Iodoform | 21000181  | 25648     | 40       | 20210330*          |
| Caelo     | Iodoform | 22003551  | 26627     | 40       | 20230130*          |
| Fagron    | Iodoform | 12L11-B41 | 21278     | 40       | 20140113           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Iodoform | 170860   | 23652                | 30       |
| Caelo     | Iodoform | 180919   | 24012                | 40       |
| Caelo     | Iodoform | 182495   | 24380                | 40       |
| Caelo     | Iodoform | 22000203 | 26020                | 40       |
| Caelo     | Iodoform | 22000204 | 26021                | 40       |
| Caelo     | Iodoform | 22003550 | 26628                | 40       |
| Caelo     | Iodoform | 22000203 | 26020SI              | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 22000204 | 26021SI              | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 22003551 | 26627SI <sup>†</sup> | 20       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 732 Spektren von 287 *Apo-Ident*-Kunden aus 162 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 159 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
|           | Iodoform | 22000203005 | 1        |
| cae       | Iodoform | 191132003   | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 1010316     | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 10320407    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070102    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 12070105    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070303    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 12070407    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070501    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070502    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070601    | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 12070602    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 12070605    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12070606    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 12070608    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 12150902    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 12150903    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12150905    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 12150907    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12150908    | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 12150910    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 12283201    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 12283202    | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 12283206    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 12283303    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 12283304    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 12283307    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14077601    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14077602    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14077603    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14077606    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14077607    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14077702    | 7        |
| Caelo     | Iodoform | 14229504    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14229505    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14229507    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 14229508    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14230001    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 14230002    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 14230003    | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 14230006    | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 14230007    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 14230008    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 14230302    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14230304    | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 14230305    | 9        |
| Caelo     | Iodoform | 14230306    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 14230308    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 1527104     | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 15276001    | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 15276002    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 15276101    | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 15276102    | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 15276103    | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 15276104    | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 15276105    | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge              | Spektren |
|-----------|----------|---------------------|----------|
| Caelo     | Iodoform | 15276107            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 15276108            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 15276109            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 1527611             | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 15276111            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 15276113            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 1576103             | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 16012201            | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 16012202            | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 16012204            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 16012205            | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 16012206            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 16012207            | 7        |
| Caelo     | Iodoform | 16012210            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 16012302            | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 16012305            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 16012306            | 8        |
| Caelo     | Iodoform | 16012308            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 16012309            | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 16012311            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 17086001            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 17086002            | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 17086003            | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 17086004            | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 17086005            | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 17086006            | 12       |
| Caelo     | Iodoform | 17086008            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 17086012            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 17086066            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18041821            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18091801            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18091802            | 7        |
| Caelo     | Iodoform | 18091803            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18091804            | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 18091805            | 17       |
| Caelo     | Iodoform | 18091806            | 10       |
| Caelo     | Iodoform | 18091807            | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 18091902            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18091904            | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18091905            | 15       |
| Caelo     | Iodoform | 18091906            | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 18091907            | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 18091909            | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 18091911            | 4        |
| Caelo     | Iodoform | 18091912            | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 18091912P-200326-10 | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 18249501            | 3        |
| Caelo     | Iodoform | 18249502            | 11       |
| Caelo     | Iodoform | 18249503            | 5        |
| Caelo     | Iodoform | 1911320004          | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 191132001           | 13       |
| Caelo     | Iodoform | 191132002           | 9        |
| Caelo     | Iodoform | 191132004           | 19       |
| Caelo     | Iodoform | 191132005           | 6        |
| Caelo     | Iodoform | 19113201            | 14       |
| Caelo     | Iodoform | 19113204            | 2        |
| Caelo     | Iodoform | 1961132001          | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 1961132004          | 1        |
| Caelo     | Iodoform | 20000241001         | 15       |
| Caelo     | Iodoform | 20000241004         | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>   | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Caelo                     | Iodoform        | 20000241005     | 5               |
| Caelo                     | Iodoform        | 20000241006     | 12              |
| Caelo                     | Iodoform        | 20000241007     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 20000241008     | 12              |
| Caelo                     | Iodoform        | 20000241009     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000181003     | 7               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000181004     | 3               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000186001     | 8               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000186002     | 14              |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000186003     | 3               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000186006     | 6               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000186009     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21000191003     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 2100186006      | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 21051305        | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 22000203001     | 3               |
| Caelo                     | Iodoform        | 22000204001     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 22000204002     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 22000204004     | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 220127          | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 23021715        | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 28011503        | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 3041407         | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 320E01726       | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 46(18091805)    | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 47(18091905)    | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 48(18091905)    | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 49(18091911)    | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 52(20000241001) | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 53(20000241001) | 1               |
| Caelo                     | Iodoform        | 54(20000241008) | 2               |
| Caelo                     | Iodoform        | 55(20000241001) | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 21000181003     | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 18091906        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 18249502        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 12070501        | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 191132001       | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 19113201        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 21000186001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 191132001       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Iodoform        | 21000186001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Iodoform        | 21000186001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 191132001       | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 191132004       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 21000186003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | AP220630-03     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | AP221112-01     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 21000186003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 18249502        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 191132001       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 19113203        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 19113204        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 20000241002     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | 20000241004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Iodoform        | AP220812-01     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform        | 12150907        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform        | 18091902        | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform        | 18091905        | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform        | 18091906        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform        | 18091909        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 18091911         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 18091912         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 18249502         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 191132001        | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 191132004        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 191132005        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 19113201         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 19113203         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 19113204         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 20000241001      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 20000241005      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 20000241006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 20000241008      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 20000241009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000181003      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000186002      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000186003      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000186004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000186006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 21000186007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Iodoform | 22003607002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbHGehe  | Iodoform | 18249502         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Iodoform | 18091905         | 2        |
| Caesar Loretz             | Iodoform | 20000241001      | 1        |
| Caesar u.Loretz           | Iodoform | 16012209         | 2        |
| Cao                       | Iodoform | 18249503         | 1        |
| Cesar&Loretz GmbH Noweda  | Iodoform | 19113201         | 1        |
| Euro OTC                  | Iodoform | 14229504         | 2        |
| Fagron                    | Iodoform | 12E30-N01        | 2        |
| Fagron                    | Iodoform | 12L11-B41        | 1        |
| Fagron                    | Iodoform | 12L11-B41-290055 | 1        |
| Fagron                    | Iodoform | 14229508         | 1        |
| Fagron                    | Iodoform | 14D09-B14-293029 | 1        |
| Fagron                    | Iodoform | 16012302         | 1        |
| Fagron                    | Iodoform | 18091803         | 1        |
| Fiebig                    | Iodoform | 16012206         | 1        |
| fragon                    | Iodoform | 12283303         | 1        |
| Gehe                      | Iodoform | 14230008         | 1        |
| Gehe                      | Iodoform | 17086001         | 1        |
| GEHE                      | Iodoform | 17086002         | 1        |
| GEHE                      | Iodoform | 17086003         | 1        |
| Gehe                      | Iodoform | 191132001        | 1        |
| Henry Lamotte Oils G...   | Iodoform | 16012309         | 1        |
| Midas                     | Iodoform | 16012306         | 1        |
| Nachprüfung von Juni 2018 | Iodoform | 15276103         | 1        |
| Noweda /Cealo             | Iodoform | 20000241005      | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 10320402         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 12070407         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 17086012         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 18091805         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 18091806         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 18091902         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 19113201         | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 20000241008      | 2        |
| Noweda                    | Iodoform | 21000186002      | 1        |
| Noweda                    | Iodoform | 22000204001      | 1        |
| Phoenix                   | Iodoform | 12070601         | 1        |
| Phoenix                   | Iodoform | 191132001        | 1        |
| phönix                    | Iodoform | 18249502         | 2        |
| Sanacorp                  | Iodoform | 17086005         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge   | Spektren |
|-----------|----------|----------|----------|
| Sanacorp  | Iodoform | 18091805 | 1        |

- 221 430 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 148 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 727             | 5              | 221 430         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,3169 % (> 98,9071 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21278     | 23192              | 20,89                     | 235,02                          |
| 21297     | 26627              | 28,88                     | 230,15                          |
| 23192     | 23192              | 0,00                      | 243,38                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 23407            | 23192                          | 13,58                                | 240,56                                     |
| 24710            | 24710                          | 0,00                                 | 245,29                                     |
| 25647            | 25647                          | 0,00                                 | 245,25                                     |
| 25648            | 25648                          | 0,00                                 | 243,70                                     |
| 26627            | 26627                          | 0,00                                 | 234,43                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ipratropiumbromid</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20911-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum; Ipratropium bromatum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ipratropiumbromid       | 5     | 3     | 12    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Atropinsulfat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Butylscopolaminiumbromid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Homatropinhydrobromid    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Oxybutyninhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tropicamid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 132,37                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 12C15-N01        | 20911     | 40       | 1403675    |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 12K01-N08        | 21272     | 40       | 20121025   |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18H30-B09-359179 | 24947     | 40       | 20180918   |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21E27-B06-213614 | 25903     | 40       | 20210908   |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 23C07-B08-230203 | 26897     | 40       | 20230418   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 150 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 15C04-B02-321674 | 22747                | 40       |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 16K07-B05-335330 | 23597                | 40       |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18B19-B05-346997 | 23992                | 40       |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21E27-B06-213614 | 25903SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 23C07-B08-230203 | 26897SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 093 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge                      | Spektren |
|-----------|-------------------|-----------------------------|----------|
| Euro OTC  | Ipratropiumbromid | 18B19-B05-348556            | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 14B05-B16-294566            | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 15C04-B02-321674            | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18B19-B05-348556            | 2        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18B19-B05-356276            | 8        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18H30-B09-359170            | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18H30-B09-367187/1850002262 | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21A14-F02                   | 2        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21A14-F02377074             | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21A14-F02-377075            | 2        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 21E27-B06-213614            | 2        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | F02-3770705                 | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 18B19-B055-356276           | 1        |
| Fagron    | Ipratropiumbromid | 2050002969                  | 1        |

- 222 137 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 296 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ipratropiumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 150             | 0              | 174 093         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 25              | 0              | 222 137         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 76,0000 %) |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20911     | 20911              | 0,00                      | 192,78                          |
| 21272     | 20911              | 7,75                      | 193,27                          |
| 24947     | 20911              | 17,19                     | 196,70                          |
| 25903     | 20911              | 23,55                     | 195,46                          |
| 26897     | 20911              | 15,45                     | 192,52                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Isoleucin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21045-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Isoleucin; Isoleucinum; L-Isoleucin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Isoleucin               | 7     | 11    | 16    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|        | Art der Abgrenzung                                     |
|--------|--------------------------------------------------------|
| Leucin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Leucin   | 62,89                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Isoleucin | 1604057          | 22566     | 40       | 20160601*  |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1704022          | 23386     | 40       | 20170612*  |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1909025          | 24931     | 40       | 20191015*  |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2301011          | 26534     | 40       | 20230201*  |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2301011          | 26534SI   | 20       | 20230201*  |
| Fagron    | Isoleucin | 13E02-B01-286930 | 21045     | 40       | 1403154    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Isoleucin | 13E02-B01        | 21332     | 40       | 20130621   |
| Fagron    | Isoleucin | 20B12-B01-197402 | 25441     | 40       | 20200313   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Isoleucin | 1611007          | 22869     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1708027          | 23702     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1711034          | 23869     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1803019          | 24080     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1805013          | 24115     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 1901010          | 24515     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2101041          | 25530     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2111017          | 25891     | 50       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2309020          | 27011     | 40       |
| Fagron    | Isoleucin | 21B01-B06-210568 | 26292     | 40       |
| Fagron    | Isoleucin | 22G01-B04-221842 | 26682     | 40       |
| Euro OTC  | Isoleucin | 2111017          | 25891SI   | 10       |
| Fagron    | Isoleucin | 21B01-B06-210568 | 26292SI   | 20       |
| Fagron    | Isoleucin | 22G01-B04-221842 | 26682SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 743 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
|                         | Isoleucin | 2111017-01       | 2        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 1704022-01       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 1708027-01       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 1711034-01       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 1805013-02       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 1901010-01       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 2006027-01       | 5        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 2101041-01       | 1        |
| Euro OTC                | Isoleucin | 2111017-01       | 3        |
| Fagro WE:19.05.16 EK... | Isoleucin | 15A14-B09-314881 | 1        |
| Fagron                  | Isoleucin | 12080167         | 1        |
| Fagron                  | Isoleucin | 13A22-N03        | 1        |
| Fagron                  | Isoleucin | 13E02-B01-286930 | 1        |
| Fagron                  | Isoleucin | 14D08-B02-296089 | 2        |
| Fagron                  | Isoleucin | 16H24-B03-331739 | 1        |
| Fagron                  | Isoleucin | 17010483         | 2        |
| Fagron                  | Isoleucin | 17H14-B04-339008 | 5        |
| Sanacorp                | Isoleucin | 17H14-B04-339008 | 1        |
| Synop WE:18.12.17 E...  | Isoleucin | 17H14-B04-339009 | 1        |

- 222 130 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 291 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoleucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| Typ B | 0              | 500             | 0              | 173 743         |
| Typ C | 0              | 32              | 0              | 222 130         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 81,2500 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21045     | 21045              | 0,00                      | 102,15                          |
| 21332     | 21045              | 4,84                      | 101,76                          |
| 22566     | 22566              | 0,00                      | 106,84                          |
| 23386     | 23386              | 0,00                      | 106,83                          |
| 24931     | 24931              | 0,00                      | 105,34                          |
| 25441     | 26534              | 5,19                      | 109,85                          |
| 26534     | 26534              | 0,00                      | 106,48                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Isosorbiddinitrat 40%                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20213-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%; Isosobidum dinatricum 40%

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Isosorbiddinitrat 40%   | 4     | 3     | 224   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 65,35                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 12F08-N04        | 20891     | 40       | 20120801   |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 13D15-N02        | 21347     | 39       | 20130410   |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328577 | 23200     | 40       | 1709092    |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328577 | 23598     | 30       | 20150922   |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339447 | 24057     | 40       | 20170517   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 189 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 942 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-315217 | 22762     | 40       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845 | 25065     | 40       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215487 | 26300     | 40       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215487 | 26300SI   | 10       |

- 174113 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1002 Spektren von 414 *Apo-Ident*-Kunden aus 262 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 222 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------|
|           | Isosorbiddinitrat 40% |                  | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-348859 | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 2203089          | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215487 | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-216314 | 4        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-225756 | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-b05225757  | 1        |
|           | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-225757 | 1        |
| AEP GmbH  | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3638405      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz              | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| AHD 09.03.2015            | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294281  | 1        |
| AHD                       | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-350470  | 1        |
| Alliance / Fargon         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177  | 2        |
| Allianz Healthcare 1...   | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-300234  | 1        |
| Anzag                     | Isosorbiddinitrat 40% | 12C08-N05         | 2        |
| Anzag                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-328577  | 1        |
| Anzag                     | Isosorbiddinitrat 40% | 1510B01315217     | 1        |
| apo-ident                 | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177  | 1        |
| Avara Shannon / Eber...   | Isosorbiddinitrat 40% | 193469            | 2        |
| Avara Shannon Pharm ...   | Isosorbiddinitrat 40% | 195293            | 1        |
| Avara Shannon Pharm...    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358247  | 1        |
| Avara Shannon Pharm/ gehe | Isosorbiddinitrat 40% | 195293            | 1        |
| Avara Shannon             | Isosorbiddinitrat 40% |                   | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% |                   | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 11/17-N05         | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 11D12-N01         | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 13/26-N18         | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 13D15-N02         | 3        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 13F27-N04         | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 149168            | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09B03294281    | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294281  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D-09-B03-300234 | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-307018  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-308419  | 4        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-320081  | 4        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-325474  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-328577  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-331286  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-315217   | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-320081   | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15-10b01-328132   | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15-10-b01-328132  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 1510b1320782      | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01         | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328577  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 15110-B01-325474  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335070  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335071  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-B01-339447  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01339447    | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339447  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-339448  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347248  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347589  | 3        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-347885  | 4        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-348859  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-348860  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-353161  | 2        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-358247  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363844  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373438  | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 193469            | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 195293            | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 701310-0001       | 1        |
| Caelo                     | Isosorbiddinitrat 40% | 701319-0003       | 1        |
| ebe a                     | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294281  | 1        |
| Ebert-Jacobi              | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328132  | 1        |
| Euro OTC                  | Isosorbiddinitrat 40% |                   | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz              | Charge               | Spektren |
|--------------|-----------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC     | Isosorbiddinitrat 40% | 13126-N18            | 1        |
| Euro OTC     | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01325474      | 1        |
| Euro OTC     | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215487     | 1        |
| Fagro/Noweda | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335070     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% |                      | 9        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 10029-N10            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 101652               | 6        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 10-B01-320081        | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 10C19-N01            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 10D29-N10            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11/17-N05            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11/17-No5            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11D12-N01            | 2        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11F28-N05            | 2        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11I17-N05            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11J17-N05            | 3        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 11I17-N05            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 1216M-03516          | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12C08-N05            | 2        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12f08-n04            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12F08-N04            | 8        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12k14-n02            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12K14N02             | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 12K14-N02            | 6        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13/26-N18            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 1309210009           | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 1-36384005           | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 1373438              | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13A07-0003           | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13A07-N13            | 7        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13d15-n02            | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13D15-N02            | 7        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13F27-N04            | 6        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13F27-N040234/1300   | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 13I26-N18            | 10       |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 149168               | 11       |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03            | 9        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03_294280     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03_294282     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03_308419     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294280     | 9        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09B03294281       | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294281     | 4        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294282     | 5        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294282Eber | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-29481      | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-300234     | 14       |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14-D09-B03-300234    | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09B03300235       | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-300235     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-305633     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-307018     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-308419     | 17       |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14d09-b03-313566     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-313566     | 3        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B3-308419      | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10B01-315217      | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-315217     | 8        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-318522     | 1        |
| Fagron       | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-3200782    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>       | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-320081 | 11              |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-320782 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-325474 | 5               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-b01-328132 | 3               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-328132 | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-328577 | 9               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-331286 | 5               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-b01-331287 | 3               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-331287 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B10-331286 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-325474 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-315217  | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15-10-b01-318522 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510B01320081    | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01320081   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-320081  | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510B01325474    | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-325474  | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-b01-325475  | 3               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15-10-b01-325475 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-b01-328132  | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510B01328577    | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 1510-B01-328577  | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15-10-b01-331287 | 5               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 151-b01-328132   | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01        | 9               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-310081 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-315217 | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-318522 | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-320081 | 5               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-320782 | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-325474 | 7               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328132 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328577 | 5               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10B01331286   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-331286 | 3               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15110-B01-320081 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15110-B01-325474 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15L10B01325474   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15110-B01-328577 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 15110-B01-331286 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 160629I          | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C26-B01-347885 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29_B01_350469 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-801-347885 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01        | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01        | 14              |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01_339447 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01_350469 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29b01335070   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-335070 | 2               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01335070   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01335070  | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335070 | 17              |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-335071 | 6               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335071 | 3               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01339447   | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339447 | 19              |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-339448 | 1               |
| Fagron           | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-b01-339448 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339448  | 4        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-346333  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347248  | 4        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01347589    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347589  | 16       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347885  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-348859  | 3        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01348859    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-348859  | 22       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-348860  | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-34889   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-b01-350469  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29B01350469    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-350469  | 19       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-350470  | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-352558  | 3        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-353161  | 4        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-B01-48859   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-Bo1347589   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17c9-b01-347589   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C-B01-347589    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 17V29-B01-347589  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18/18-B01-358241  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18/18-B01-359177  | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18/18-B01-359178  | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18-18-b01-358242  | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 1818b01359178     | 5        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 1818B01373439     | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 1818bo1373439     | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J118-B01-363844 | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18_B01_358247  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18_B01_373439  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-01-370272   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-01-373438   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-B01         | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01         | 19       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-258241  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-263844  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-3395177 | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358241  | 25       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01358242    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358242  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358247  | 16       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-359177  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01359177   | 2        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177  | 38       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J-18-B01-359177 | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01359178    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359178  | 10       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01359579   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01361397    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-3638345 | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-b01-363844  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363844  | 23       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-363845  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01363845    | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01-363845   | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845  | 26       |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-363846  | 1        |
| Fagron    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363846  | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz              | Charge            | Spektren |
|----------------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01365264    | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-3702702 | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-370272  | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01370272    | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-370272  | 37       |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18b01373438    | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18B01-373438   | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373438  | 12       |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373439  | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177  | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-3702702 | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373438  | 2        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 18J19-B01         | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 1934469           | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 193469            | 12       |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 195293            | 25       |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 2114M3516         | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 2203089           | 3        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215487  | 10       |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-215525  | 5        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-216314  | 7        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-216315  | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-225756  | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05         | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 2413Q03516        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 25021711          | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 2817E-03516       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 3115M-03516       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 3211U-03516       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 3413U03516        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 3518M-03516       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 359177            | 2        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 391311-03516      | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 4314U-03516       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 517I-03516        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 701319-0001       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 7013190003        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 8564340           | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 9101205           | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | 9E05-N05          | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3591707       | 2        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3591708       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3638404       | 8        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3638406       | 2        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-363844        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3702702       | 9        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3734308       | 2        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3734309       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | B05-2154807       | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | IN20012021        | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | P11008            | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | testxx            | 1        |
| Fagron         | Isosorbiddinitrat 40% | X12010            | 1        |
| Fargon / AHD   | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363844  | 1        |
| Fargon/Gehe    | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-331286  | 1        |
| Fargon/Gehe    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339447  | 1        |
| Fargon/Gehe    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-348859  | 1        |
| Fargon/Gehe    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373438  | 1        |
| Fargon/Noweda  | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-B01-359177  | 1        |
| Fargon/Spangro | Isosorbiddinitrat 40% | 195293            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz              | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Fargon                    | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-320081 | 1        |
| Fargon                    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01        | 1        |
| Fargon                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01        | 3        |
| Fargon                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845 | 1        |
| Fargon / Gehe             | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-339447 | 1        |
| Fiebig 23.05.13 ek: ...   | Isosorbiddinitrat 40% | 12F08-N04        | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-350469 | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-b01-358247 | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177 | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363844 | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363846 | 1        |
| Fiebig                    | Isosorbiddinitrat 40% | bo1-3702702      | 1        |
| Fischar/Allia             | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358241 | 2        |
| Frago/Gehe                | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335070 | 1        |
| Frago/Noweda              | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-328577 | 1        |
| Gehe amax                 | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-331286 | 1        |
| Gehe amax                 | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363844 | 1        |
| Gehe amax                 | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845 | 2        |
| Gehe amax                 | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-370272 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 17c29-B01-335070 | 1        |
| GEHE                      | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-347589 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01        | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358241 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358247 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-373438 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-225756 | 1        |
| Gehe                      | Isosorbiddinitrat 40% | B01-3702702      | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft     | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-335070 | 1        |
| Kehr                      | Isosorbiddinitrat 40% | 200051401        | 1        |
| Krieger                   | Isosorbiddinitrat 40% | 3186             | 1        |
| L12                       | Isosorbiddinitrat 40% | 149168           | 1        |
| L12                       | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-331286 | 2        |
| Noweda / Fargon           | Isosorbiddinitrat 40% | 18j18-B01        | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 15/10-B01-315217 | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 15I10-B01-331287 | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-350469 | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 17C29-B01-352558 | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 195293           | 1        |
| Noweda                    | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-225756 | 2        |
| Phoenix                   | Isosorbiddinitrat 40% | 3066             | 1        |
| Phoenix                   | Isosorbiddinitrat 40% | 3362             | 1        |
| Phönix                    | Isosorbiddinitrat 40% | 13A07-N13        | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 11J17-N05        | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-294280 | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358241 | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358247 | 2        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-359177 | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-363845 | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 193469           | 1        |
| Sanacorp                  | Isosorbiddinitrat 40% | 22D11-B05-216314 | 1        |
| UCB manufacturing Ireland | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-300234 | 2        |
| VDI 28.10.14 10,32 euro   | Isosorbiddinitrat 40% |                  | 1        |
| VDL                       | Isosorbiddinitrat 40% | 18J18-B01-358247 | 1        |
| Wepa                      | Isosorbiddinitrat 40% | 14D09-B03-313566 | 1        |

- 221 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 047 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren



Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isosorbiddinitrat 40%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 189             | 0              | 148 942         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 993             | 9              | 221 160         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,8254 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,1018 % (> 98,8024 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20891     | 23200              | 14,40                     | 189,36                          |
| 21347     | 23200              | 7,51                      | 190,36                          |
| 23200     | 23200              | 0,00                      | 184,40                          |
| 23598     | 23200              | 8,08                      | 185,35                          |
| 24057     | 23200              | 10,23                     | 182,67                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Isoxsuprinhydrochlorid                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22640-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Isoxsuprinhydrochlorid; Isoxsuprini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Isoxsuprinhydrochlorid  | 6     | 3     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 107,15                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Isoxsuprinhydrochlorid | 161770     | 22640     | 40       | 20160818*  |
| Caelo     | Isoxsuprinhydrochlorid | 16177001   | 22735     | 40       | 20160818   |
| Caelo     | Isoxsuprinhydrochlorid | 181078     | 24252     | 40       | 20180719*  |
| Euro OTC  | Isoxsuprinhydrochlorid | 1503008-01 | 22659     | 40       | 20150430   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Isoxsuprinhydrochlorid | 1905019 | 24920     | 40       | 20191128*  |
| Euro OTC  | Isoxsuprinhydrochlorid | 2006035 | 25285     | 40       | 20200706*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Isoxsuprinhydrochlorid | 190117           | 24547     | 40       |
| Euro OTC  | Isoxsuprinhydrochlorid | 2106006          | 25760     | 50       |
| Fagron    | Isoxsuprinhydrochlorid | 20L09-B12-213682 | 26322     | 30       |
| Fagron    | Isoxsuprinhydrochlorid | 20L09-B12-213682 | 26322SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22640     | 22640                  | 0,00                         | 197,57                             |
| 22659     | 22640                  | 5,26                         | 198,89                             |
| 22735     | 22640                  | 4,94                         | 195,17                             |
| 24252     | 24252                  | 0,00                         | 200,22                             |
| 24920     | 24920                  | 0,00                         | 190,64                             |
| 25285     | 25285                  | 0,00                         | 194,30                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumcitrat</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20021-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras; Kalii citricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumcitrat            | 11    | 14    | 167   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                       | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumascorbat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumhydrogentartrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Magnesiumcitrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcitrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 86,25                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumcitrat | 11320212 | 20655     | 40       | 20111201   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317618 | 21452     | 60       | 20130926   |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15123103 | 21775     | 60       | 20150414   |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 161130   | 22476     | 60       | 20160602*  |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 21000107 | 25558     | 40       | 20210113*  |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 22002808 | 26481     | 40       | 20221104*  |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 22002808 | 26481SI   | 20       | 20221104*  |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1509044  | 21936     | 60       | 20151013*  |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1611017  | 22921     | 40       | 20161207*  |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1912008  | 25090     | 40       | 20200115*  |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2101026  | 25607     | 40       | 20210126*  |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2105012  | 25703     | 50       | 20210630*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 550 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 581 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Kaliumcitrat | 170929  | 23290     | 40       |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 180385  | 24046     | 40       |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 191804  | 24736     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1603040 | 22521     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1606041 | 22676     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1705024 | 23428     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1803003 | 24084     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1807034 | 24160     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1902027 | 24485     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 1907016 | 24785     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2008015 | 25346     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2109025 | 25881     | 50       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2212005 | 26535     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2311001 | 27006     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2109025 | 25881SI   | 10       |
| Euro OTC  | Kaliumcitrat | 2212005 | 26535SI   | 20       |

- 173 643 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 507 Spektren von 221 *Apo-Ident*-Kunden aus 172 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 167 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz     | Charge     | Spektren |
|-----------------|--------------|------------|----------|
|                 | Kaliumcitrat | 2212005-01 | 4        |
|                 | Kaliumcitrat | hfd5545    | 1        |
| ACM             | Kaliumcitrat | KNC0196J15 | 4        |
| Alliance/EurRho | Kaliumcitrat | 3055187    | 1        |
| Alliance        | Kaliumcitrat | 1611017-01 | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat |            | 9        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 11102201   | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 1112008-01 | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 11320201   | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 11320212   | 3        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 116I-01737 | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 1204016-01 | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12135302   | 6        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12135303   | 2        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12135309   | 2        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12135311   | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 1215309    | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12299201   | 5        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12299202   | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12299203   | 4        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12334      | 1        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 1234       | 4        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12345      | 3        |
| Caelo           | Kaliumcitrat | 12345678   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge         | Spektren |
|-----------|--------------|----------------|----------|
| Caelo     | Kaliumcitrat | 123654879      | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 123test        | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 123Test        | 4        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 123Testmessung | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 12456          | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 1256369        | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 12648          | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13080602       | 8        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13080603       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13135902       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13135904       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13135907       | 5        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13135908       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 1314M-01737    | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317602       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317603       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317604       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317613       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 13317618       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 14138105       | 8        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 14138107       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 14138112       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 14138118       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 14138119       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 151231         | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15123102       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15123103       | 4        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15148701       | 7        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15148702       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15148706       | 11       |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15148707       | 4        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15148708       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15158706       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15434709       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 154357         | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435701       | 7        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435702       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 154357025      | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435703       | 5        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435709       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435710       | 5        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15435711       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 1543702        | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 15896          | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113002       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113003       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113006       | 6        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113007       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113008       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 16113012       | 10       |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 17061402       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 170922904      | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 17092903       | 8        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 17092904       | 5        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18007603       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18007604       | 2        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18007607       | 1        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18038502       | 3        |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18038506       | 11       |
| Caelo     | Kaliumcitrat | 18038507       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 18038512      | 2               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 18038514      | 5               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 18038517      | 3               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 18038519      | 4               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 18038523      | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 1807034-01    | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 189645        | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 191804001     | 5               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 191804006     | 6               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 191804008     | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 191804009     | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 191804011     | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 19180402      | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 20004139002   | 2               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 20004139003   | 4               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 21000107002   | 2               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 21000107005   | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 21000107010   | 4               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 21000107015   | 3               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 2114M1737     | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 232262310107  | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 26113006      | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 28021402      | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 3012Q-01737   | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 3094247       | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 3112M01737    | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 3456          | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 3618E-01737   | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 411025-1-P    | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 5021509       | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 5555          | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 71730128      | 2               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 71730367      | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 9259107       | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | 9259120       | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | Caelo         | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | gfte          | 1               |
| Caelo                     | Kaliumcitrat    | RT115113      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 19180402      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 18038519      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 19180402      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 191804006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumcitrat    | 191804011     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 191804009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 21000107001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumcitrat    | 21000107003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Kaliumcitrat    | 191804006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 18007607      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 18038509      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 18038514      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 191804006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 19180401      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 191804011     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 19180402      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 20004139002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 20004139003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumcitrat    | 21000107024   | 1               |
| EuRho/Phoenix             | Kaliumcitrat    | 2105012-01    | 1               |
| EuRho/Phönix              | Kaliumcitrat    | 1311036-01    | 1               |
| EuRho                     | Kaliumcitrat    | 1603040-01    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz     | Charge      | Spektren |
|--------------------|--------------|-------------|----------|
| Eurho              | Kaliumcitrat | 2101026-01  | 1        |
| Euro OT/Phönix     | Kaliumcitrat | 3036325     | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1306032-01  | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1311036-01  | 9        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1406025-01  | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1410014-01  | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1504024-01  | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1509044-01  | 6        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1603040-01  | 12       |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 160601-01   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 160604-01   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 160604101   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1606041-01  | 4        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1611017     | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1611017-01  | 8        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 16113012    | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1705024-01  | 7        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1803003-01  | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 180703401   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1807034-01  | 8        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1902027     | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1902027-01  | 7        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 190227-01   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 190701601   | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1907016-01  | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 191200-01   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1912008-01  | 9        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1912008-02  | 4        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 1915A-01737 | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 192027-01   | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2008015-01  | 7        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2008015-02  | 4        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2008015-15  | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2101026-01  | 6        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2105012-01  | 5        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2109025-01  | 7        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 2109025-02  | 2        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 22101303    | 1        |
| Euro OTC           | Kaliumcitrat | 3126221     | 1        |
| EuRoh/Noweda       | Kaliumcitrat | 1807034-01  | 1        |
| Fagron             | Kaliumcitrat |             | 1        |
| Fagron             | Kaliumcitrat | 123456      | 6        |
| Fagron             | Kaliumcitrat | 1234567     | 1        |
| Fragon/ Gehe       | Kaliumcitrat | 3055187     | 1        |
| Gatt-Koller        | Kaliumcitrat | 1800758     | 1        |
| Gehe               | Kaliumcitrat | 19180402    | 1        |
| ghfgh              | Kaliumcitrat | 3654645     | 1        |
| Gutenberg-Apotheke | Kaliumcitrat | 13135907    | 1        |
| Hiperscan          | Kaliumcitrat |             | 1        |
| HiperScan          | Kaliumcitrat |             | 1        |
| L12                | Kaliumcitrat | 15435709    | 1        |
| Labor              | Kaliumcitrat | 1234        | 2        |
| lohmann            | Kaliumcitrat | 1051470     | 1        |
| Nachprüfung        | Kaliumcitrat | 111112      | 1        |
| Nachprüfung        | Kaliumcitrat | 123456      | 1        |
| Noweda 10.12.2019  | Kaliumcitrat | 18007607    | 1        |
| Noweda             | Kaliumcitrat | 18038506    | 1        |
| Noweda             | Kaliumcitrat | 21000107014 | 1        |
| Phoenix 08.07.2014 | Kaliumcitrat | 13317624    | 1        |
| Phoenix Goettin    | Kaliumcitrat | 13317613    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz     | Charge       | Spektren |
|-----------------|--------------|--------------|----------|
| Phoenix         | Kaliumcitrat | 1326PLV-1739 | 1        |
| Phoenix         | Kaliumcitrat | 15148708     | 1        |
| Phönix          | Kaliumcitrat | 1211006-01   | 2        |
| Phönix          | Kaliumcitrat | 15123103     | 1        |
| Sanacorb        | Kaliumcitrat | 12135311     | 2        |
| Sanacorp/ euRho | Kaliumcitrat | 1204016-01   | 1        |
| Sanacorp        | Kaliumcitrat | 14138105     | 1        |
| Sanacorp        | Kaliumcitrat | 160604101    | 1        |
| Sanacorp        | Kaliumcitrat | 191804006    | 1        |
| Test            | Kaliumcitrat | 12345        | 1        |
| Testsubstanz    | Kaliumcitrat |              | 1        |

- 221 655 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 148 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 550             | 0              | 148 581         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 600             | 0              | 173 643         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 501             | 6              | 221 655         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9091 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,8166 % (> 98,2249 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20655     | 21936              | 5,38                      | 233,80                          |
| 21452     | 22476              | 8,51                      | 224,13                          |
| 21775     | 21936              | 5,41                      | 234,92                          |
| 21936     | 21936              | 0,00                      | 233,37                          |
| 22476     | 22476              | 0,00                      | 228,52                          |
| 22921     | 22921              | 0,00                      | 217,82                          |
| 25090     | 25090              | 0,00                      | 224,28                          |
| 25558     | 25558              | 0,00                      | 226,22                          |
| 25607     | 25607              | 0,00                      | 223,07                          |
| 25703     | 25703              | 0,00                      | 208,75                          |
| 26481     | 26481              | 0,00                      | 240,33                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumhydrogencarbonat</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20193-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogencarbonat; Kalii hydrogencarbonas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumhydrogencarbonat  | 3     | 2     | 43    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Aluminiumkaliumsulfat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Ammoniumhydrogencarbonat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Borsäure                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumcarbonat                   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumcitrat                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumdihydrogenphosphat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumhydrogentartrat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumhydroxid                   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliummonohydrogenphosphat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumorotat                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Kaliumpermanganat                | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumsorbitat                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumtartrat-Hemihydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumhydrogencarbonat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 74,06                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Sub-

stanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2107027 | 25791     | 50       | 20210810*  |
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2204004 | 26563     | 40       | 20220520*  |
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2303001 | 26637     | 40       | 20230314*  |
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2303001 | 26637SI   | 20       | 20230314*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 981 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 1805027-01 | 24271     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2208022    | 26564     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2204004 | 26563SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Kaliumhydrogencarbonat | 2208022 | 26564SI              | 20       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 79 Spektren von 47 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge      | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat |             | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 10052610    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 10052622    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 10052629    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 1011M-01728 | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105804    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105808    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105811    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105812    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105818    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 11105822    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 1214190     | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141905    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141910    | 8        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141912    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141915    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141919    | 5        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141920    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141924    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12141930    | 2        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 1214924     | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12239701    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12239702    | 2        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 12239703    | 3        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 1303002-01  | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 13141926    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 13390303    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 13390307    | 1        |
| Caelo     | Kaliumhydrogencarbonat | 20080410-3  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz               | Charge      | Spektren |
|-----------------|------------------------|-------------|----------|
| Caelo           | Kaliumhydrogencarbonat | 24051301    | 1        |
| Caelo           | Kaliumhydrogencarbonat | 3812Q-01728 | 1        |
| Caelo           | Kaliumhydrogencarbonat | 6011405     | 1        |
| Caelo           | Kaliumhydrogencarbonat | 700544      | 1        |
| Caelo           | Kaliumhydrogencarbonat | 8101202     | 1        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 1202013-01  | 1        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 1204038-01  | 1        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 1208010-01  | 3        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 1303002-01  | 3        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 2809033-01  | 1        |
| Euro OTC        | Kaliumhydrogencarbonat | 4413I1728   | 1        |
| Fagron          | Kaliumhydrogencarbonat | 120801001   | 1        |
| Fagron          | Kaliumhydrogencarbonat | 12141911    | 1        |
| Fagron          | Kaliumhydrogencarbonat | 12K27-N06   | 1        |
| Fagron          | Kaliumhydrogencarbonat | 13031205    | 1        |
| holdermann euro | Kaliumhydrogencarbonat | 1303002-01  | 1        |
| Noweda          | Kaliumhydrogencarbonat | 1004019-01  | 1        |
| Phoenix         | Kaliumhydrogencarbonat | 12141915    | 1        |
| Stumpf          | Kaliumhydrogencarbonat | 1204038-01  | 1        |

- 222 083 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 264 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogencarbonat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 150             | 0              | 148 981         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 52              | 27             | 222 083         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogencarbonat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 65,8228 % (> 62,0253 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25791     | 25791              | 0,00                      | 71,04                           |
| 26563     | 26563              | 0,00                      | 71,68                           |
| 26637     | 26637              | 0,00                      | 73,36                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumhydrogentartrat</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20509-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii bitartaricum; Kalii hydrogentartras

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumhydrogentartrat   | 5     | 3     | 40    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Kaliumcitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbit | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 91,94                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 11345805 | 20772     | 40       | 20120103   |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 15354609 | 23193     | 40       | 20151030   |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 170656   | 23285     | 40       | 20170511*  |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 182051   | 24763     | 40       | 20180903*  |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 22001645 | 26247     | 40       | 20220701*  |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 17065604 | 23414                | 40       |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 17065603 | 23709                | 40       |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 20001056 | 25288                | 40       |
| Caelo     | Kaliumhydrogentartrat | 22001645 | 26247SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 70 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz              | Charge      | Spektren |
|----------------------|-----------------------|-------------|----------|
| Bären Apotheke       | Kaliumhydrogentartrat | 15354613    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 11127417    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 11345807    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 13030006    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 13133104    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 13133114    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 13133120    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 13133126    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 14115208    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15081005    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15081008    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15081010    | 3        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 1534609     | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15354601    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15354604    | 3        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15354609    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15354613    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 15354614    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 160514b     | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 17061303    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 17065603    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 18205103    | 2        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 18205104    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 18205106    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 18205107    | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 23062015A   | 1        |
| Caelo                | Kaliumhydrogentartrat | 90573259    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 17366002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 182051002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 18205101    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 18205105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 18205107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 20001056003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kaliumhydrogentartrat | 20001056005 | 1        |
| Caleo/ Noweda        | Kaliumhydrogentartrat | 18205103    | 1        |
| Gehe                 | Kaliumhydrogentartrat | 11345808    | 1        |
| Hänseler             | Kaliumhydrogentartrat |             | 6        |
| Lamotte/Phönix       | Kaliumhydrogentartrat | 17065602    | 1        |
| phönix               | Kaliumhydrogentartrat | 15354604    | 1        |
| Phönix               | Kaliumhydrogentartrat | 20004282003 | 1        |
| Sanacorp             | Kaliumhydrogentartrat | 14115208    | 3        |
| Sanacorp             | Kaliumhydrogentartrat | 15354609    | 1        |
| Sanacorp             | Kaliumhydrogentartrat | 20001056003 | 1        |
| Sanacorp             | Kaliumhydrogentartrat | 20001056005 | 1        |

- 222 092 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 267 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 69              | 1              | 222 092         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,5714 % (> 94,2857 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20772     | 23285              | 9,14                      | 173,81                          |
| 23193     | 23285              | 5,76                      | 176,26                          |
| 23285     | 23285              | 0,00                      | 171,97                          |
| 24763     | 24763              | 0,00                      | 172,92                          |
| 26247     | 26247              | 0,00                      | 175,11                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat</b>                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20782-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | 4     | 2     | 2     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumlactat-Pentahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbit              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumtartrat-Hemihydrat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumacetat-Trihydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 67,02                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 12030207 | 20782     | 40       | 20120213   |
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 13216605 | 20998     | 40       | 1404530    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 14376001    | 21801     | 60       | 20150204   |
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 20000750003 | 25386     | 40       | 20200506   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 15375607 | 23207     | 40       |
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 172577   | 23824     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.



- 16 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|----------|
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 15375601 | 12       |
| Caelo     | Kaliumnatriumtartrat-Tetr... | 17257701 | 4        |

- 222 146 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 15              | 1              | 222 146         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20782     | 20998                  | 9,00                         | 127,75                             |
| 20998     | 20998                  | 0,00                         | 131,74                             |
| 21801     | 20998                  | 14,01                        | 125,37                             |
| 25386     | 20998                  | 6,42                         | 133,25                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumsorbat</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20020-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas; Kalii sorbinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumsorbat            | 9     | 12    | 217   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumascorbat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumcitrat                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumhydrogentartrat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumorotat                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Kaliumtartrat-Hemihydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumascorbat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sorbinsäure                      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium            | 126,72                 | –                              |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 41,52                          |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 103,38                         |
| Thalidomid                            | >50                    | 110,89                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 164,43                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 271,99                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 338,41                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 402,51                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 435,23                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 532,25                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 596,45                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 763,81                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumsorbat | 13224604 | 21444     | 60       | 20130813   |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 163266   | 23059     | 40       | 20170105*  |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 17170008 | 23585     | 30       | 20170711   |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 20001879 | 25556     | 40       | 20200714*  |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 20001880 | 25630     | 40       | 20200714*  |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 23001012 | 26713     | 40       | 20230516*  |
| Caelo     | Kaliumsorbat | 23001012 | 26713SI   | 20       | 20230516*  |
| Euro OTC  | Kaliumsorbat | 1508025  | 21892     | 60       | 20150902*  |
| Euro OTC  | Kaliumsorbat | 1608013  | 22786     | 40       | 20160819*  |
| Euro OTC  | Kaliumsorbat | 1907023  | 24764     | 40       | 20190802*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 721 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 530 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Kaliumsorbit | 171700   | 23638     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 173451   | 23830     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 181650   | 24224     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 191072   | 24539     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 21001391 | 25700     | 50       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 22002065 | 26244     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 23002441 | 26944     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 23002442 | 26961     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumsorbit | 1703034  | 23176     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumsorbit | 1710015  | 23772     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumsorbit | 1805029  | 24126     | 40       |
| Euro OTC  | Kaliumsorbit | 1901020  | 24464     | 40       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 22002065 | 26244SI   | 20       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 23002441 | 26944SI   | 20       |

- 173 713 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1784 Spektren von 915 *Apo-Ident*-Kunden aus 222 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbit*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 217 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------|--------------|-------------|----------|
|                     | Kaliumsorbit |             | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 10012203    | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 12211101    | 2        |
|                     | Kaliumsorbit | 17170017    | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 20004207005 | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 20004356001 | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 22003409002 | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 22003409004 | 1        |
|                     | Kaliumsorbit | 22003409007 | 6        |
|                     | Kaliumsorbit | 22003409013 | 3        |
|                     | Kaliumsorbit | 22003409014 | 2        |
|                     | Kaliumsorbit | 23001012004 | 1        |
| /Alliance           | Kaliumsorbit | 18165010    | 1        |
| AHD                 | Kaliumsorbit | 13065216    | 1        |
| AHD                 | Kaliumsorbit | 17345116    | 1        |
| Alliance Healthcare | Kaliumsorbit | 15382115    | 1        |
| Alliance Healthcare | Kaliumsorbit | 19107208    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz     | Charge      | Spektren |
|----------------|--------------|-------------|----------|
| Allianz        | Kaliumsorbit | 17170006    | 1        |
| Anzag 12.01.15 | Kaliumsorbit | 13224611    | 1        |
| Anzag          | Kaliumsorbit | 12211107    | 1        |
| Anzag          | Kaliumsorbit | 15382114    | 2        |
| Anzag          | Kaliumsorbit | 20004207005 | 1        |
| apomix         | Kaliumsorbit | 13224611    | 1        |
| apomix         | Kaliumsorbit | 17345104    | 1        |
| Bombastus      | Kaliumsorbit | 1117331022  | 1        |
| Bombastus      | Kaliumsorbit | 14380632    | 1        |
| Caeleo/ Kehr   | Kaliumsorbit | 20004207002 | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit |             | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1/1/0017    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 10012210    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 10199505    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 111033102   | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1112331024  | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1118331022  | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 11192305    | 3        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 11214207    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 11261304    | 3        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12059902    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12059905    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12059908    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12059909    | 4        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12059914    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1205999     | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211101    | 10       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211102    | 4        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211107    | 16       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211108    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211121    | 4        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12211123    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 12345       | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065204    | 11       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065205    | 12       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065211    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065216    | 11       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065217    | 11       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13065222    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13111409    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1312024-01  | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13224604    | 17       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13224608    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13224610    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13224611    | 12       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13224612    | 18       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 13277804    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14140007    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14192605    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 143806      | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 1438060     | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380601    | 18       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380602    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380606    | 9        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380607    | 9        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380610    | 13       |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380612    | 2        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380613    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380618    | 1        |
| Caelo          | Kaliumsorbit | 14380620    | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380621             | 11       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380622             | 12       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380627             | 10       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380631             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380632             | 21       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380633             | 16       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14380635             | 8        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 14382606             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1438633              | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1508025-01           | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15248203             | 3        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15248204             | 20       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15248205             | 11       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15382103             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15382105             | 16       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15382106             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15382114             | 13       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 15382115             | 11       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1608013-01           | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16156505             | 4        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326602             | 4        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326606             | 20       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326607             | 17       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326608             | 21       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326609             | 20       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 16326615             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170002             | 4        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170005             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170006             | 13       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170007             | 26       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170007-20171106Ma1 | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170008             | 25       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170012             | 5        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170013             | 32       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170014             | 34       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170015             | 2        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170016             | 3        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170016P-190225-3   | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170017             | 19       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17170018             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1717008              | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17345103             | 33       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17345104             | 58       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17345105             | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17345113             | 3        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 17345116             | 36       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18(19000555006)      | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165006             | 32       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165010             | 53       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165014             | 25       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165015             | 31       |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165016             | 2        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 18165016P-190923-1   | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1816510              | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 190000555006         | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 190000555010         | 1        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 190000555011         | 2        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1900055006           | 2        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 1900055011           | 4        |
| Caelo     | Kaliumsorbit | 19000555005          | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz     | Charge               | Spektren |
|------------------------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19000555006          | 59       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 190005550066         | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19000555009          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19000555010          | 36       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19000555011          | 34       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 1900055505           | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 1900055506           | 3        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 1900055510           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 1900555010           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 191072008            | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107203             | 3        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107203P-200518-1   | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107206             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107207             | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107208             | 41       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 19107280             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 198000555006         | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 200004207002         | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 200004207005         | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 200004356006         | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20004207002          | 38       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20004207005          | 35       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20004356001          | 31       |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20004356011          | 9        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 2000435611           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20021112-2           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 2004207002           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 2004207005           | 3        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 2004356001           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 200613K1             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 20082001             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 2041402              | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 21001391008          | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22002065002          | 4        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409001          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409002          | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409003          | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409004          | 9        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409007          | 7        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409013          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 22003409014          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 220905 (22002065002) | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 23001012004          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 27101705             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 317331021            | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 3354                 | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 3512M-01748          | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 7111805              | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 8165015              | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 90318101             | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 9061806              | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 912331023            | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 91623299             | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | 9305601              | 2        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | AKD10                | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | K-010213-1           | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | RT287                | 1        |
| Caelo                  | Kaliumsorbit | RT5324               | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH   | Kaliumsorbit | 19000555006          | 1        |
| Caesar & Lorenz/Noweda | Kaliumsorbit | 20004356001          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge       | Spektren |
|---------------------------|--------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 171700006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19107208     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 15382114     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 17345103     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 18165015     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 13065217     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004356011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 22003409004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 17170017     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Kaliumsorbat | 19107203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 18165015     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 1900055510   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumsorbat | 18165014     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumsorbat | 190000555006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumsorbat | 19000555006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kaliumsorbat | 20004207005  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Kaliumsorbat | 19107208     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Kaliumsorbat | 19000555010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19107208     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Now  | Kaliumsorbat | 20004207005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555006  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004356011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004356001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 22003409003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 17345104     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 18165014     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19000555008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 19107208     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kaliumsorbat | 22003409002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 11261303     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 14380627     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 17170006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 17345103     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH'     | Kaliumsorbat | 17345109     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165004     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165010     | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165014     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 18165015     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555005  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555006  | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555008  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555009  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555010  | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19000555011  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19107203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 19107208     | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Kaliumsorbat | 20001879002  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz     | Charge      | Spektren |
|--------------------------|--------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004207002 | 19       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004207005 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004207006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004356001 | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004356003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 20004356011 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22002065002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22002065003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22003409002 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22003409004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22003409007 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Kaliumsorbat | 22003409013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Kaliumsorbat | 19000555011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Kaliumsorbat | 22002065002 | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...  | Kaliumsorbat | 19000555006 | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda   | Kaliumsorbat | 14380621    | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda   | Kaliumsorbat | 19000555010 | 1        |
| Caesar & Loretz/Sanacorp | Kaliumsorbat | 17345104    | 1        |
| Caesar & Loretz          | Kaliumsorbat | 14380606    | 2        |
| Caesar & Loretz          | Kaliumsorbat | 14380633    | 1        |
| Caesar & Loretz          | Kaliumsorbat | 17345103    | 1        |
| Caesar & Loretz          | Kaliumsorbat | 19000555010 | 1        |
| Caesar / Gehe            | Kaliumsorbat | 14380622    | 1        |
| Caesar und Loretz        | Kaliumsorbat | 18165010    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/S...  | Kaliumsorbat | 14380607    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH       | Kaliumsorbat | 14380622    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH       | Kaliumsorbat | 17170014    | 1        |
| Caesar/Gehe              | Kaliumsorbat | 19107208    | 1        |
| Caesar/Lorenz            | Kaliumsorbat | 13065204    | 1        |
| Caleo/Krieger            | Kaliumsorbat | 20004356001 | 1        |
| canea, gehe              | Kaliumsorbat | 13065215    | 1        |
| Cealo/ Noweda            | Kaliumsorbat | 17345103    | 1        |
| cealo                    | Kaliumsorbat | 16326607    | 1        |
| Cealo                    | Kaliumsorbat | 16326609    | 1        |
| Cealo                    | Kaliumsorbat | 1710013     | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1111038-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 111103802   | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1111038-02  | 2        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1312024-01  | 3        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 13224612    | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 14380622    | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 14380632    | 2        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1508025-01  | 7        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 15382115    | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1608013-01  | 8        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1710012-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1710015-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 17170008    | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 17170013    | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1805029-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 180529-01   | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1901020-01  | 5        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1907023-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 1991020-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | 216331021   | 1        |
| Euro OTC                 | Kaliumsorbat | PS20180905  | 1        |
| Fagron                   | Kaliumsorbat | 1114331022  | 1        |
| Fagron                   | Kaliumsorbat | 13065217    | 1        |
| Fagron                   | Kaliumsorbat | 14380622    | 1        |
| Fagron                   | Kaliumsorbat | 16326609    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz     | Charge       | Spektren |
|---------------------------|--------------|--------------|----------|
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 17170008     | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 17170013     | 2        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 17170014     | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 2717M-01748  | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 3115M-01748  | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 3518A-01748  | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 3912A-01748  | 1        |
| Fagron                    | Kaliumsorbat | 4314U-01748  | 1        |
| Fresenius                 | Kaliumsorbat | 220214221    | 1        |
| Gehe / Spinnrad           | Kaliumsorbat | 216331021    | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 11261304     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 13065205     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 13065216     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 14380601     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 14380607     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 14380632     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 16326606     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 17170007     | 2        |
| GEHE                      | Kaliumsorbat | 17170008     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 17170013     | 1        |
| gehe                      | Kaliumsorbat | 17170014     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 17345116     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 18165010     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 18165014     | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 19000555006  | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 200004207005 | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 20004207005  | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 22003409004  | 1        |
| Gehe                      | Kaliumsorbat | 22003409007  | 1        |
| Geibo                     | Kaliumsorbat | 17170013     | 1        |
| Ichthyol/Noweda           | Kaliumsorbat | 13224604     | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaf. . . | Kaliumsorbat | 18165014     | 1        |
| Jenne                     | Kaliumsorbat | 17170007     | 1        |
| Kehr/Spinnrad             | Kaliumsorbat | 317331021    | 1        |
| Kehr                      | Kaliumsorbat | 16326607     | 1        |
| Kehr                      | Kaliumsorbat | 18165006     | 1        |
| Noweda / Spinnrad         | Kaliumsorbat | 216331021    | 1        |
| Noweda/ Spinnrad          | Kaliumsorbat | 218331021    | 1        |
| Noweda/Caesar & Lore. . . | Kaliumsorbat | 22003409004  | 1        |
| Noweda/Spinnrad GmbH      | Kaliumsorbat | 322331021    | 1        |
| Noweda/Spinnrad           | Kaliumsorbat | 19170208     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 12211101     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 13065222     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 15382115     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 16326606     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 17170014     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 17170017     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 17345103     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 17345116     | 1        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 18165010     | 4        |
| Noweda                    | Kaliumsorbat | 20004207005  | 3        |
| p&m cosmetics/gehe        | Kaliumsorbat | 17170014     | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 1117331022   | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 1397235      | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 14380627     | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 17170012     | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 17170017     | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 17345104     | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 20004207002  | 1        |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat | 20004207005  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Phoenix                   | Kaliumsorbat    | 216331021     | 1               |
| Phoenix                   | Kaliumsorbat    | 22002065002   | 1               |
| Phönix/Spinnrad           | Kaliumsorbat    | 1117331022    | 2               |
| phönix                    | Kaliumsorbat    | 14380632      | 1               |
| Phönix                    | Kaliumsorbat    | 16326607      | 1               |
| phönix                    | Kaliumsorbat    | 16326608      | 1               |
| Phönix                    | Kaliumsorbat    | 17345116      | 1               |
| PHÖNIX                    | Kaliumsorbat    | 19000555006   | 1               |
| Phönix                    | Kaliumsorbat    | 19000555011   | 1               |
| Phönix                    | Kaliumsorbat    | 20004207002   | 1               |
| Phönix                    | Kaliumsorbat    | 201103010     | 1               |
| s.Prüfprotokoll           | Kaliumsorbat    |               | 1               |
| sana                      | Kaliumsorbat    | 13224612      | 1               |
| Sanacorp 29.10.18 EK 4,30 | Kaliumsorbat    | 17345104      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 1118331022    | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 12211101      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 13065217      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 13224611      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 14380610      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 17170007      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 17170014      | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 19107208      | 3               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 20004207005   | 1               |
| Sanacorp                  | Kaliumsorbat    | 322331021     | 1               |
| siehe WE-Prüfprotokoll    | Kaliumsorbat    | 61/11         | 1               |
| Sonnenberg-Apotheke       | Kaliumsorbat    | 13224604      | 1               |
| Spinnrad - Noweda         | Kaliumsorbat    | 315331021     | 1               |
| Spinnrad / Gehe           | Kaliumsorbat    | 317331021     | 2               |
| Spinnrad / Gehe           | Kaliumsorbat    | 616331022     | 1               |
| Spinnrad GmbH / Nowe...   | Kaliumsorbat    | 1117331022    | 1               |
| Spinnrad GmbH Bad Se...   | Kaliumsorbat    | 1019331022    | 1               |
| Spinnrad GmbH Bad Se...   | Kaliumsorbat    | 1118331022    | 1               |
| Spinnrad GmbH             | Kaliumsorbat    | 111033102     | 1               |
| Spinnrad GmbH             | Kaliumsorbat    | 1114331022    | 1               |
| Spinnrad GmbH             | Kaliumsorbat    | 214331021     | 1               |
| spinnrad GmbH             | Kaliumsorbat    | 616331022     | 1               |
| Spinnrad GmbH             | Kaliumsorbat    | 912331023     | 2               |
| Spinnrad Noweda           | Kaliumsorbat    | 520331021     | 1               |
| Spinnrad Noweda           | Kaliumsorbat    | 7203311027    | 1               |
| Spinnrad/ Gehe 18.01.19   | Kaliumsorbat    | 317331021     | 1               |
| Spinnrad/ Noweda/ 26...   | Kaliumsorbat    | 319331021     | 1               |
| spinnrad/gehe             | Kaliumsorbat    | 216331021     | 1               |
| Spinnrad/Gehe             | Kaliumsorbat    | 315331021     | 1               |
| spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 1019331022    | 1               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 1117331022    | 2               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 1118331022    | 2               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 218331021     | 1               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 520331021     | 1               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 720331022     | 1               |
| Spinnrad/Noweda           | Kaliumsorbat    | 922331021     | 1               |
| Spinnrad/Phoenix          | Kaliumsorbat    | 1019331022    | 1               |
| Spinnrad/Phoenix          | Kaliumsorbat    | 317331021     | 1               |
| Spinnrad/Phönix           | Kaliumsorbat    | 1019331022    | 1               |
| Spinnrad/Phönix           | Kaliumsorbat    | 1118331022    | 1               |
| Spinnrad/Phönix           | Kaliumsorbat    | 218331021     | 1               |
| Spinnrad/Phönix           | Kaliumsorbat    | 319331021     | 1               |
| Spinnrad/Sannacorp        | Kaliumsorbat    | 616331022     | 1               |
| Spinnrad                  | Kaliumsorbat    | 111033102     | 1               |
| spinnrad                  | Kaliumsorbat    | 1114331022    | 1               |
| Spinnrad                  | Kaliumsorbat    | 1114331022    | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge     | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------|----------|
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 1117331022 | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 1117331022 | 2        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 1118331022 | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 1118331022 | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 214331021  | 1        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 216331021  | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 216331021  | 2        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 2233102    | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 312331021  | 2        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 315331021  | 2        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 317331021  | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 317331021  | 3        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 520331021  | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 520331021  | 3        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 616331022  | 1        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 616331022  | 2        |
| spinnrad                | Kaliumsorbat | 720331022  | 2        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 815331022  | 2        |
| Spinnrad                | Kaliumsorbat | 912331023  | 4        |
| Spinrad/Phönix          | Kaliumsorbat | 218331021  | 1        |
| WE: über Eyach 5g/2,... | Kaliumsorbat | 14380601   | 1        |
| wie gehbat              | Kaliumsorbat | wiegehabt  | 1        |

- 220 378 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 090 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 148 721         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 530             | 0              | 173 713         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1783            | 1              | 220 378         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,9439 % (> 99,7758 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21444     | 21892              | 15,18                     | 197,63                          |
| 21892     | 21892              | 0,00                      | 196,24                          |
| 22786     | 22786              | 0,00                      | 194,39                          |
| 23059     | 23059              | 0,00                      | 205,30                          |
| 23585     | 25630              | 19,24                     | 202,65                          |
| 24764     | 24764              | 0,00                      | 195,62                          |
| 25556     | 25556              | 0,00                      | 201,38                          |
| 25630     | 25630              | 0,00                      | 201,88                          |
| 26713     | 26713              | 0,00                      | 200,59                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Kaliumtartrat-Hemihydrat</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20999-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartaricum; Kalii tartras hemihydricus

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Kaliumtartrat-Hemihydrat | 5     | 2     | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbit                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 89,02                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 13331104 | 21440     | 60       | 20131002   |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 15167701 | 21812     | 60       | 20150608   |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 160289   | 22462     | 60       | 20160405*  |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 192911   | 25067     | 40       | 20191125*  |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 193079   | 25096     | 40       | 20191125*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 13331101 | 20999     | 40       |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 182203   | 24248     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 19 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge    | Spektren |
|-----------|--------------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 11225007  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 12322110  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 13111415  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 13331113  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 15167703  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 17176001  | 2        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 17176002  | 2        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 17176004  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 17176007  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 18220301  | 2        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 18220305  | 2        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 19051804  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 193079002 | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 24061705  | 1        |
| Caelo     | Kaliumtartrat-Hemihydrat | 27061304  | 1        |

- 222 143 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 293 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumtartrat-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 19              | 0              | 222 143         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21440     | 25096              | 13,04                     | 230,09                          |
| 21812     | 25067              | 14,37                     | 228,62                          |
| 22462     | 22462              | 0,00                      | 235,20                          |
| 25067     | 25067              | 0,00                      | 229,65                          |
| 25096     | 25096              | 0,00                      | 229,72                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ketaminhydrochlorid</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20278-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ketaminhydrochlorid     | 6     | 5     | 78    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Omeprazol | 113,38                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ketaminhydrochlorid | 2304005          | 26658     | 40       | 20230419*  |
| Fagron    | Ketaminhydrochlorid | 13H19-N01        | 21044     | 40       | 8931       |
| Fagron    | Ketaminhydrochlorid | 14I03-B02-303165 | 21779     | 60       | 20140926   |
| Fagron    | Ketaminhydrochlorid | 14I03-B02-311706 | 22533     | 40       | 20140926   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02-364305 | 25295     | 40       | 20190918   |
| Fagron    | Ketaminhydrochlorid | 22F01-F01-385041 | 26909     | 40       | 20230727   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz            | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|---------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron      | Ketaminhydrochlorid | 15E07-B03-322164 | 23201                | 40       |
| Fagron      | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-339897 | 23941                | 40       |
| Fagron      | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378537 | 25759                | 40       |
| Gatt-Koller | Ketaminhydrochlorid | 23J00824         | 26989                | 40       |
| Gatt-Koller | Ketaminhydrochlorid | 23J01507         | 26990                | 40       |
| Euro OTC    | Ketaminhydrochlorid | 2304005          | 26658SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron      | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378537 | 25759SI              | 10       |
| Fagron      | Ketaminhydrochlorid | 22F01-F01-385041 | 26909SI <sup>†</sup> | 40       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 207 Spektren von 88 *Apo-Ident*-Kunden aus 84 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 78 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz            | Charge            | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------------|----------|
|                           | Ketaminhydrochlorid | 2304005-01        | 4        |
|                           | Ketaminhydrochlorid | 2IL-13-F02-383873 | 1        |
| Allergika Pharma / Phönix | Ketaminhydrochlorid | 21L13-F02-383872  | 1        |
| Caelo                     | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-355067  | 1        |
| Caelo                     | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378863  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketaminhydrochlorid | 700932-0001       | 1        |
| Euro OTC                  | Ketaminhydrochlorid | 2304005-02        | 1        |
| Euro OTC                  | Ketaminhydrochlorid | F04-3734305       | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 14/03-B02-303165  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 14/03-B02-309852  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 14I03-B02-303165  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 14I03-B02-309852  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 15E07-B03-322164  | 5        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 15E07-B03-327604  | 3        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03         | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-328264  | 2        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-330627  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-332957  | 3        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-334369  | 3        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-334370  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-335529  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-339897  | 4        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-339898  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 16E18-B03-345971  | 2        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 173017P           | 3        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-347995  | 4        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-347996  | 4        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-347997  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-3533344 | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14B01353344    | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-353344  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-356831  | 6        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-358396  | 8        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-358397  | 2        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 182513P           | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02         | 6        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 19h14-f02-364305  | 1        |
| Fagron                    | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02-364305  | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------------|---------------------|-------------------|----------|
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02-364306  | 2        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02-3650504 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02365054   | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F02-365054  | 5        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 19H14-F07-3643005 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01         | 2        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20a07-f01-368076  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01368076   | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-368076  | 8        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-368077  | 5        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-368078  | 5        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-3697602 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-369762  | 3        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20A07-F01-369763  | 3        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G12-F04-373435  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04         | 6        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-3729706 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-3729707 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-372976  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-372979  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-372981  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-373435  | 4        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D033-F02-378538 | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D03-F02-378537  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02         | 4        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378537  | 5        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378538  | 3        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21d30-F02-378863  | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30-F02-378863  | 8        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30Fo2378537    | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21D30F02378537    | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21L13-F02-380925  | 9        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21L13-F02-381974  | 5        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | 21L13-F02-383872  | 3        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F0136807006       | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F01-3680707       | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F02-3650504       | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F02-3785308       | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F04-3734305       | 2        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | F02-3788603       | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | SLL/KH/0321025    | 1        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | SLL/KH/0520042    | 2        |
| Fagron          | Ketaminhydrochlorid | SLL/KH/0719030    | 1        |
| Fargron/Noweda  | Ketaminhydrochlorid | 17K14-B01-356831  | 1        |
| Fargron / Gehe  | Ketaminhydrochlorid | 20G13-F04-373435  | 1        |
| Gatt-Koller     | Ketaminhydrochlorid | 1803056           | 1        |
| GEHE 27.05.2014 | Ketaminhydrochlorid | 13H19-N01         | 1        |
| Noweda          | Ketaminhydrochlorid | 14/03-B02-311706  | 1        |
| Noweda          | Ketaminhydrochlorid | 292414P           | 1        |
| Phoenix         | Ketaminhydrochlorid | F01-3680708       | 2        |
| phönix          | Ketaminhydrochlorid | 14103-B02-311706  | 1        |

- 221 955 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 224 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketaminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 204             | 3              | 221 955         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,5507 % (> 97,1014 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21044     | 21044              | 0,00                      | 132,39                          |
| 21779     | 21044              | 14,82                     | 136,82                          |
| 22533     | 21044              | 8,47                      | 131,85                          |
| 25295     | 26658              | 10,79                     | 130,50                          |
| 26658     | 26658              | 0,00                      | 127,34                          |
| 26909     | 21044              | 57,52                     | 112,54                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ketoconazol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20688-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ketoconazol             | 6     | 3     | 76    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                           |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Econazol           | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Econazolnitrat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Fenticonazolnitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Fluconazol         | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Isoconazol         | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Miconazol          | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Sertaconazolnitrat | Validierung mit Typ B-Spektren               |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 110,22                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ketoconazol | 12171007         | 20688     | 30       | 1401554    |
| Caelo     | Ketoconazol | 13179612         | 21514     | 60       | 20130613   |
| Caelo     | Ketoconazol | 13179612         | 21515     | 60       | 20130613   |
| Caelo     | Ketoconazol | 153477           | 24028     | 40       | 20151113*  |
| Fagron    | Ketoconazol | 12A16-N06        | 20699     | 40       | 20120123   |
| Fagron    | Ketoconazol | 16A26-B01-322982 | 23183     | 40       | 20160210   |
| Fagron    | Ketoconazol | 20H18-F03-375993 | 25666     | 50       | 20201116   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 150 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Ketoconazol | 20002966003      | 25430     | 40       |
| Fagron    | Ketoconazol | 17H14-B01-339422 | 23917     | 40       |
| Fagron    | Ketoconazol | 21K18-B06-213329 | 26281     | 40       |
| Fagron    | Ketoconazol | 20H18-F03-375993 | 25666SI†  | 10       |
| Fagron    | Ketoconazol | 21K18-B06-213329 | 26281SI   | 20       |

- 174 093 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 246 Spektren von 138 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 76 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz    | Charge                       | Spektren |
|----------------|-------------|------------------------------|----------|
| ANZAG 23.07.14 | Ketoconazol | 20003758006                  | 1        |
|                | Ketoconazol | 20003758009                  | 1        |
|                | Ketoconazol | 21k18-b06                    | 1        |
|                | Ketoconazol | 13h09-n07                    | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 11070001         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 11070022         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 12300406         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 12300407         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13179601         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13179606         | 3        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13179612         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13399404         | 8        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13399408         | 7        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 13399412         | 3        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350408         | 4        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350416         | 4        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350419         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350420         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350421         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350422         | 3        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350427         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350429         | 6        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350434         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350436         | 3        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350437         | 7        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14350442         | 3        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 14k04-b06-309671 | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 15347701         | 13       |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007003         | 6        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007004         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007011         | 5        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007013         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007015         | 9        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007016         | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 18007020         | 2        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 1906611          | 1        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 19096601         | 6        |
|                | Caelo       | Ketoconazol 19096605         | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Ketoconazol | 19096609         | 1        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 19096611         | 4        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20002966001      | 1        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20002966002      | 2        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20002966003      | 9        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20003758004      | 3        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20003758005      | 6        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 20003758006      | 2        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 2003758005       | 1        |
| Caelo                     | Ketoconazol | 53317046         | 2        |
| Caeolo /Gehe              | Ketoconazol | 14350408         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 19096601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Ketoconazol | 19096611         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Ketoconazol | 20003758005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 19096601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 19096611         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Ketoconazol | 20003758005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 20002966003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 20002966003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Ketoconazol | 20003758004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 18007015         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 19096601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 19096608         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 19096611         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 20002966002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 20002966003      | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 20003758004      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 20003758005      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Ketoconazol | 20003758006      | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Ketoconazol | 18007015         | 1        |
| E Plus                    | Ketoconazol | 14350429         | 1        |
| Euro OTC                  | Ketoconazol | 13179615         | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 12I17-N02        | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 13179613         | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 13H09-N07        | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 13J23-N04        | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 14E09-B01-293736 | 3        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 14E09-B01-297637 | 2        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 14K04-B06-309671 | 3        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 15G23-B03-312063 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 15G23-B03-316596 | 2        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 16A26-B01-327490 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 16A26-B01-335467 | 3        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17H14-B01-339006 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17H14-B01-339422 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17H14-B01-344222 | 2        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17H14-B01-353376 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17h14-b01-353378 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 17H14-B01-353378 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 18E28-B02-359205 | 2        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 18E28-B02-364169 | 4        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 20h18-F03-375071 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 20H18-F03-375071 | 2        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 20H18-F03-375073 | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 21k18-bo6        | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 5015E-02866      | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | 700669-0001      | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | KET/11707237     | 1        |
| Fagron                    | Ketoconazol | KET/12007311     | 1        |
| Fiebig                    | Ketoconazol | 14350437         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| Fiebig                  | Ketoconazol | 19096601    | 1        |
| Gehe                    | Ketoconazol | 11070019    | 1        |
| Gehe                    | Ketoconazol | 14350427    | 1        |
| Noweda                  | Ketoconazol | 19096601    | 1        |
| Phoenix                 | Ketoconazol | 19096601    | 1        |
| Phönix/Caesar&Lorenz... | Ketoconazol | 20003758005 | 1        |
| Phönix                  | Ketoconazol | 12171018    | 1        |
| Phönix                  | Ketoconazol | 13179602    | 3        |
| Phönix                  | Ketoconazol | 18007003    | 1        |

- 221 916 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 229 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoconazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 150             | 0              | 174 093         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 243             | 3              | 221 916         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,7805 % (> 97,5610 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20688     | 20688                  | 0,00                         | 208,25                             |
| 20699     | 24028                  | 12,32                        | 213,15                             |
| 21514     | 24028                  | 10,44                        | 213,07                             |
| 21515     | 24028                  | 19,39                        | 208,80                             |
| 23183     | 24028                  | 18,30                        | 213,13                             |
| 24028     | 24028                  | 0,00                         | 215,00                             |
| 25666     | 24028                  | 30,59                        | 204,99                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Lactose-Monohydrat</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20029-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum; Saccharum lactis

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Lactose-Monohydrat      | 6     | 13    | 507   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Fructose           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Galactose          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Saccharose         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Pankreas-Pulver | 35,12                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139910 | 20685     | 30       | 20120606   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601 | 21525     | 40       | 20140207   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601 | 21526     | 40       | 20140207   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601 | 21527     | 40       | 20140207   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601 | 21528     | 40       | 20140207   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601 | 21529     | 40       | 20140207   |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 160277   | 22460     | 60       | 20160321*  |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1509030  | 21935     | 60       | 20151013*  |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1606025  | 22701     | 40       | 20160628*  |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1909014  | 24929     | 40       | 20191015*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 701 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 15236220 | 22584     | 40       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 173360   | 23828     | 40       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364   | 25233     | 40       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 191376   | 25234     | 40       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21001507 | 25804     | 50       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23001015 | 26694     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1703019  | 23141     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1802002  | 23962     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 1812008  | 24415     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2005026  | 25275     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2201013  | 25952     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2208008  | 26277     | 40       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2309012  | 27012     | 40       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23001015 | 26694SI   | 20       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2201013  | 25952SI   | 10       |
| Euro OTC  | Lactose-Monohydrat | 2208008  | 26277SI   | 20       |

- 173 663 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2347 Spektren von 626 *Apo-Ident*-Kunden aus 512 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 507 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz           | Charge           | Spektren |
|---------------------|--------------------|------------------|----------|
|                     | Lactose-Monohydrat | 14025604         | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 2005026-02       | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 22000736007      | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 22000736008      | 2        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 22000736012      | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 22000736016      | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 22000736018      | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 2208008-01       | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 2208008-03       | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 23001015001      | 2        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 23001015003      | 9        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 23001015004      | 5        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 23001015007      | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 309351/0         | 1        |
|                     | Lactose-Monohydrat | 309508/0         | 1        |
| A.H.D.              | Lactose-Monohydrat | 12336801         | 1        |
| AEP                 | Lactose-Monohydrat | 18198007         | 2        |
| AHD                 | Lactose-Monohydrat | 13I23-B03-291114 | 1        |
| AHD                 | Lactose-Monohydrat | 192364002        | 1        |
| Alliance H.         | Lactose-Monohydrat | C12H22011        | 1        |
| Alliance Healthcare | Lactose-Monohydrat | 10195101         | 2        |
| Alliance Healthcare | Lactose-Monohydrat | 22000736005      | 1        |
| Alliance            | Lactose-Monohydrat | 20004200007      | 1        |
| Alliance            | Lactose-Monohydrat | 22000736018      | 4        |
| Alliance            | Lactose-Monohydrat | 23001015003      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz           | Charge    | Spektren |
|------------------------|--------------------|-----------|----------|
| Alte Apotheke          | Lactose-Monohydrat | 16027708  | 1        |
| Anzag / Noweda         | Lactose-Monohydrat | 12336815  | 1        |
| Anzag 29.11.12 ek:7,51 | Lactose-Monohydrat | 12139914  | 1        |
| Anzag/Fragon           | Lactose-Monohydrat | 1005SLP   | 1        |
| Anzag                  | Lactose-Monohydrat | 12139915  | 5        |
| Anzag                  | Lactose-Monohydrat | 192364014 | 1        |
| api-ident              | Lactose-Monohydrat | 17078312  | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 120614    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 120808    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 121119    | 2        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 130115    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 130729    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 130911    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 130925    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 131023    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 131112    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 131127    | 2        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 131218    | 2        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 140113    | 3        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 140206    | 2        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 140220    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 140310    | 2        |
| Bahnhof-Apotheke       | Lactose-Monohydrat | 140630    | 1        |
| Bahnhofsapotheke       | Lactose-Monohydrat | 140401    | 1        |
| Bären Apotheke         | Lactose-Monohydrat | 16231206  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 13299108  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 17000754  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 17001199  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 17001212  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 17078302  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 272680/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 274926    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 275194/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 275225/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 282648    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 282696/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 283992    | 2        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 284321/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 285087/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 286354    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 286697/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 286710    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 288015/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 288927    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 289238    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 291464    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 292982    | 2        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 292983    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 292995    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 292996    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293074    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 2932880   | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293289    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293290    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293649    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293918/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 293970    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 294154    | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 294184/0  | 1        |
| Bombastus              | Lactose-Monohydrat | 294897/0  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|--------------------|---------------|-----------------|
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 295011/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 295476        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 295714        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 295715        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 300657        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 3020165       | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 303658        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 304755        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 305227        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 305227/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 305336        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 305336/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306147        | 3               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306651/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306652        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306850        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306964        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306989        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 306990        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307444/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307543        | 2               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307573/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307702/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307741        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 3077410       | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 307976/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 308117        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 308117/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 308118/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 308438        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 309351        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 309413/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 309508        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 309509        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 309509/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310082/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310691        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310691/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310905        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310905/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 310912/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 311280        | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 311280/0      | 1               |
| Bombastus        | Lactose-Monohydrat | 311362/0      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat |               | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 10071701      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 10195107      | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1071302       | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1090216       | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11014714      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11041801      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1106022-02    | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11079002      | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 112192        | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11219207      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11219208      | 3               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 11219216      | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 12021502      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 12021508      | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 12021518      | 5               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12041401            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139901            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139908            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139909            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139910            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139912            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139914            | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139915            | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12139920            | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12336801            | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12336814            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12336815            | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12336816            | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12336820            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 123446test          | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 123456              | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 123456test          | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12345test           | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1234test            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 12399107            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 123test             | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 123Test             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1301C005            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13081302            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104901            | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104902            | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104908            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104909            | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104909-3422310182 | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104909-3453311172 | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104910            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104911            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13104912            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13299101            | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13299102            | 12       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13299103            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13299107            | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 13299108            | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1401003-01          | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1402504             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025601            | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025603            | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025604            | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025608            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025615            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025616            | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025619            | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14025620            | 15       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 140612              | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140302            | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140304            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140305            | 8        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140308            | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140309            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14140312            | 14       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14333501            | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14333502            | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14333503            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14333508            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 14333509            | 10       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333510           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333511           | 5               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 143335114          | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333513           | 7               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333514           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333518           | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333520           | 10              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333521           | 8               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333525           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 14333528           | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1433502            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1433510            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1433518            | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1433520            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1433521            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1501017-01         | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15011701           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15081701           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 150903002          | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1509030-02         | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1523614            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 152362             | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236201           | 28              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236202           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236203           | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236204           | 11              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236206           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236208           | 13              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236209           | 12              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236209I-060616/1 | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236213           | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236214           | 9               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236215           | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236217           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236220           | 5               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 15236221           | 7               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1526201            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1565555            | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027701           | 6               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027702           | 9               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027703           | 6               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027704           | 3               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027705           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027706           | 7               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027707           | 2               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027708           | 11              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16027726           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1606025-01         | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1606025-1          | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 160913PJK01        | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16091710           | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 162310206          | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231201           | 10              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231202           | 20              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231203           | 4               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231206           | 7               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231207           | 11              |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231208           | 5               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 1623120803815470   | 1               |
| Caelo            | Lactose-Monohydrat | 16231211           | 27              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 16231212             | 10       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 16231213             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 162312135465         | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 16231214             | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 16231215             | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 16321202             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17011301             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1703019-01           | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1703019-020          | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078302             | 11       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078303             | 39       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078303-20180619Ma2 | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078306             | 11       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078307             | 8        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17078312             | 25       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17321001             | 38       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 173210016            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17321002             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17321004             | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17321005             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17321006             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1733008              | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336001             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336002             | 16       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336005             | 12       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336007             | 47       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336008             | 20       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336009             | 11       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336013             | 20       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 17336014             | 14       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1733609              | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1802002-01           | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18169016P-191115-2   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1818003              | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18192001             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18196004             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18196023             | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198001             | 20       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198002             | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198003             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198005             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198006             | 18       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198007             | 24       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198008             | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198009             | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198013             | 13       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198014             | 11       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198015             | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198016             | 24       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198016P-191227-1   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198017             | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198018             | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 18198023             | 22       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19137601             | 19       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19137601P-200303-1   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19137601P-200612-1   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19137602             | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 1922364001           | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192346002            | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192354015            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge       | Spektren |
|-----------|--------------------|--------------|----------|
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19236009     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364001    | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364002    | 17       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364003    | 13       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364008    | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364009    | 14       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364011    | 26       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364012    | 18       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364014    | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364015    | 16       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 192364016    | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 19236403     | 30       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2000400007   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200001  | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200003  | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200004  | 20       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200005  | 8        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200006  | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200007  | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20004200009  | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2000420004   | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2000420005   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 20021411     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 200415HJK02  | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2011901      | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 201910028    | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2051702      | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21001507003  | 12       |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21001507004  | 9        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21001507005  | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21001507008  | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2100843006   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21071801     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 21111813     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 220000736007 | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736001  | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736003  | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736005  | 7        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736006  | 5        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736007  | 6        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736008  | 2        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736009  | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736010  | 4        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 22000736011  | 3        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 220401LM     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23001015002  | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23001015003  | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23051501     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23061504     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 23101404     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 24011405     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 26061801     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 26071401     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 27101702     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 2901312210   | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 30031503     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 30081801     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 30101201     | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 3031501      | 1        |
| Caelo     | Lactose-Monohydrat | 3091405      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 3121406     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 3295        | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 3788916     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 4313Q2210   | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 5011901     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 5041702     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 5061504     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 6091301     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 6101702     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 7031402     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 7111402     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 8021401     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 8071501     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 9051401     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | 9061803     | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | C1023       | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | s-100513-1  | 1        |
| Caelo                     | Lactose-Monohydrat | Testmessung | 1        |
| Caeo/Noweda               | Lactose-Monohydrat | 1523204     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198023    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198014    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198017    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 19137601    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364003   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364012   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198016    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Lactose-Monohydrat | 22000736007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364016   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 22000736015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198023    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364011   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 18198002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 19137601    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 192364002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 192364003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 192364014   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 20004200001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lactose-Monohydrat | 20004200005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 20004200001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 20004200005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 20004200009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 21001507005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 22000736001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 22000736009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 22000736018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198022    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364016   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/L10  | Lactose-Monohydrat | 192364009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 21001507004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 22000736008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 18198017    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 192364002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lactose-Monohydrat | 19137601    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|--------------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Lactose-Monohydrat | 192364016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Lactose-Monohydrat | 20004200007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Lactose-Monohydrat | 20004200009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 14140311      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 17321001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 17336002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 17336007      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 17336009      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 17336013      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198001      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198002      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198003      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198006      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198007      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198008      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198013      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198014      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198016      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198018      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 18198023      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 19137601      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364002     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364003     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364008     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364009     | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364011     | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364012     | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364014     | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364015     | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 192364016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 19236403      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200004   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200007   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 20004200009   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 21001507003   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 21001507004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736001   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736005   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736016   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 22000736018   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 23001015001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lactose-Monohydrat | 23001015003   | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Lactose-Monohydrat | 18198013      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Lactose-Monohydrat | 192364015     | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Lactose-Monohydrat | 19236403      | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil... | Lactose-Monohydrat | 18198006      | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil... | Lactose-Monohydrat | 18198018      | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil... | Lactose-Monohydrat | 192364009     | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil... | Lactose-Monohydrat | 192364015     | 2               |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Lactose-Monohydrat | 15236204      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz/Noweda  | Lactose-Monohydrat | 17336013         | 1        |
| Caesar /phönix          | Lactose-Monohydrat | 13104901         | 2        |
| Caesar Loretz           | Lactose-Monohydrat | 21001507004      | 1        |
| Caesar u Loretz         | Lactose-Monohydrat | 1433520          | 1        |
| Caesar u Loretz         | Lactose-Monohydrat | 16231202         | 1        |
| Caesar u. Loretz        | Lactose-Monohydrat | 14025620         | 1        |
| Caesar& Loretz GmbH     | Lactose-Monohydrat | 22000736005      | 1        |
| Cealo                   | Lactose-Monohydrat | 13104901         | 1        |
| Cealo                   | Lactose-Monohydrat | 16231202         | 1        |
| cealo                   | Lactose-Monohydrat | 1733002          | 1        |
| cealo                   | Lactose-Monohydrat | 21001507003      | 1        |
| Celo/Kehr               | Lactose-Monohydrat | 16231213         | 2        |
| cesar&lorentz/Phönix    | Lactose-Monohydrat | 12336815         | 1        |
| Chiesi                  | Lactose-Monohydrat | 16027708         | 1        |
| Dr. Wolff/Noweda        | Lactose-Monohydrat | 14A30-B07-296182 | 1        |
| Ebert u. Jacobi 1...    | Lactose-Monohydrat | 15236215         | 1        |
| Edelweiss/Fiebig        | Lactose-Monohydrat | 279325290-0555   | 1        |
| Edelweiss/Fiebig        | Lactose-Monohydrat | 293272062-0535   | 1        |
| Edelweiss/Fiebig        | Lactose-Monohydrat | 294237160-1115   | 1        |
| Edelweiss/Geibo         | Lactose-Monohydrat | 258710315-1203   | 1        |
| Edelweiss               | Lactose-Monohydrat | 253292176-1124   | 1        |
| Edelweiss               | Lactose-Monohydrat | 283256067-0930   | 1        |
| Edelweiss               | Lactose-Monohydrat | 6886             | 1        |
| Eigen                   | Lactose-Monohydrat | 129I20           | 1        |
| Eigen                   | Lactose-Monohydrat | 129I21           | 1        |
| Eigenherstellung/ De... | Lactose-Monohydrat | 10112101         | 1        |
| Eigenherstellung        | Lactose-Monohydrat | 110913HJK01      | 1        |
| Eigenherstellung        | Lactose-Monohydrat | 40113HJK01       | 1        |
| Eigenherstellung        | Lactose-Monohydrat | 40815HMS01       | 1        |
| Eigenherstellung        | Lactose-Monohydrat | 60814HSA01       | 1        |
| Eigenherstellung        | Lactose-Monohydrat | 70113HML01       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1112020-01       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1112020-02       | 2        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1301028-01       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1501017-01       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1509030-02       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1606025-02       | 1        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 170301901        | 3        |
| Eurho                   | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 2        |
| EuRho                   | Lactose-Monohydrat | 1909014-01       | 2        |
| Euro OCT                | Lactose-Monohydrat | 1401003-01       | 3        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1013Q-02210      | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 110602202        | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1112020-01       | 2        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1112020-02       | 4        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 130102801        | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1301028-01       | 8        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1301028-02       | 12       |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1301028-03       | 2        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1401003          | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1401003-01       | 10       |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 140-1003-01      | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 140100302        | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1401003-02       | 7        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 14025604         | 2        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 14025616         | 2        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 15010            | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 150101701        | 1        |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1501017-01       | 11       |
| Euro OTC                | Lactose-Monohydrat | 1501017-02       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz           | Charge             | Spektren |
|------------------|--------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1509030-01         | 7        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 150903002          | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1509030-02         | 7        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 15090-30-02        | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 160602501          | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1606025-01         | 30       |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1606025-02         | 4        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1703019-01         | 6        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1703019-02         | 6        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 17A11-B01-334251   | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 180200201          | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1802002-01         | 12       |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1802002-02         | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1802002-03         | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 180202-01          | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 18082014A          | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1812008-01         | 14       |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1812008-02         | 8        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1812008-03         | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1909014-01         | 22       |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 1909014-02         | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2005026            | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 200502601          | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2005026-01         | 11       |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2005026-0108597888 | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2005026-02         | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 20052026-02        | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2201013-01         | 5        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 2208008-01         | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 31102013A          | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 3215A-02210        | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | 5123               | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | L101852618         | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | L101854417A545     | 1        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | L1237A4172         | 2        |
| Euro OTC         | Lactose-Monohydrat | UP250171017        | 1        |
| Euro/Phönix      | Lactose-Monohydrat | 1802002-01         | 1        |
| Euro/Phönix      | Lactose-Monohydrat | 1909014-01         | 2        |
| Euroo/Phoenix    | Lactose-Monohydrat | 1401003-02         | 1        |
| Europ Ots Pharma | Lactose-Monohydrat | 1301028-02         | 3        |
| Europ Ots Pharma | Lactose-Monohydrat | 1401003-02         | 1        |
| Europharm/Otto   | Lactose-Monohydrat | 1106022-01         | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 10726158           | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 10751120           | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 11C29-N06          | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 11L22-N03          | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 12/23-B02-287554   | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 12C09-N04          | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 12C26-N05          | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 12G27-N02          | 5        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 13/23-B02-287554   | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1301C005-278129    | 2        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1301C006-278128    | 6        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1301C007-278131    | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1303C001           | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1303C001-280388    | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1303C002-280398    | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1303C003           | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 1303C003-280390    | 1        |
| Fagron           | Lactose-Monohydrat | 13E23-B01          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz           | Charge           | Spektren |
|---------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13E23-B01-283332 | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13E23-B01-283334 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13I23-B03        | 4        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13I23-B03-287414 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13I23-B03-291115 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13I23-B03-291116 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 13J23-B03-291114 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14140312         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14333518         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14333525         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14A30-B07        | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14A30-B07-296182 | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14H27-B01-305666 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14H27-B02        | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 14H27-B02-302033 | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 15A19-B06        | 4        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 15A19-B06-303437 | 3        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 15A19-B06-303439 | 8        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 15H14-B03-314451 | 3        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 16231215         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 1623123          | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 16A05-B03        | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 17078302         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 17321001         | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 17336007         | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 18B15-B06-353917 | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 18B15-B06-35917  | 1        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 2005026-02       | 2        |
| Fagron                    | Lactose-Monohydrat | 282567/0         | 1        |
| Fiebig                    | Lactose-Monohydrat | 19236403         | 2        |
| Finteler Apotheke         | Lactose-Monohydrat | 16231211         | 1        |
| Fragon                    | Lactose-Monohydrat | 10706040         | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix     | Lactose-Monohydrat | 5580/12120813    | 2        |
| Gatt-Koller               | Lactose-Monohydrat | 1702456          | 1        |
| GEHE am 17.06.2014        | Lactose-Monohydrat | 13299108         | 1        |
| Gehe/Caesar & Loretz GmbH | Lactose-Monohydrat | 18198002         | 3        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 1112020-01       | 1        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 1112020-02       | 3        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 1301028-02       | 2        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 14025620         | 1        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 14333502         | 1        |
| gehe                      | Lactose-Monohydrat | 16231211         | 1        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 16231211         | 1        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 17078303         | 2        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 17321001         | 1        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 17321006         | 2        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 17336005         | 1        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 17336008         | 1        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 17336014         | 2        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 1        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 18198001         | 1        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 18198008         | 2        |
| Gehe                      | Lactose-Monohydrat | 18198014         | 1        |
| GEHE                      | Lactose-Monohydrat | 18198017         | 1        |
| Geilenkirchen             | Lactose-Monohydrat | 17336014         | 1        |
| Geilenkirchen             | Lactose-Monohydrat | 18198002         | 3        |
| Geilenkirchen             | Lactose-Monohydrat | 192364003        | 2        |
| Geilenkirchen             | Lactose-Monohydrat | 192364016        | 4        |
| Geilenkirchen             | Lactose-Monohydrat | 21001507005      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Geilenkirchen           | Lactose-Monohydrat | 22000736006      | 1        |
| Jenne                   | Lactose-Monohydrat | 192364002        | 1        |
| Kehr 15.09.2020         | Lactose-Monohydrat | 192364011        | 1        |
| Kehr                    | Lactose-Monohydrat | 17321004         | 1        |
| Kölln GmbH              | Lactose-Monohydrat | 316349           | 1        |
| L10                     | Lactose-Monohydrat | 1606025-01       | 1        |
| L12                     | Lactose-Monohydrat | 1703019-01       | 1        |
| L30                     | Lactose-Monohydrat | 1703019-02       | 1        |
| L30                     | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 1        |
| Maros/Phoenix           | Lactose-Monohydrat | 192364012        | 1        |
| Nachprüfung             | Lactose-Monohydrat | 3712Q-02210      | 1        |
| Noweda/ Caesar&Loretz   | Lactose-Monohydrat | 12336815         | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 14025601         | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 16231215         | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1703019-01       | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1703019-02       | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 17078303         | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 3        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1802002-02       | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1812008-02       | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1812008-03       | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 1909014-01       | 2        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 192364014        | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 21001507003      | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 22000736011      | 3        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 22000736015      | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 23001015001      | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | 23001015007      | 1        |
| Noweda                  | Lactose-Monohydrat | L101854417A545   | 1        |
| Otto Fischar GmbH       | Lactose-Monohydrat | 16231202         | 1        |
| Otto Geilenkirchen GmbH | Lactose-Monohydrat | 18198007         | 2        |
| otz pharma              | Lactose-Monohydrat | 130102802        | 1        |
| Peter Kölln GmbH & C... | Lactose-Monohydrat | 256549266-0636   | 1        |
| Peter Kölln             | Lactose-Monohydrat | 229719241-0640   | 1        |
| pharmachem              | Lactose-Monohydrat | 15236208         | 1        |
| Phoenix 19.03.2014      | Lactose-Monohydrat | 13104909         | 1        |
| Phoenix 19.1.2019       | Lactose-Monohydrat | 18198001         | 1        |
| Phoenix 30.04.2014      | Lactose-Monohydrat | 13E23-B01-283332 | 1        |
| Phoenix 7.11.19         | Lactose-Monohydrat | 1802002-01       | 3        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 1404PLV-1928     | 4        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 15A19-B06        | 3        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 17321001         | 1        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 17336013         | 1        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 1909014-01       | 1        |
| Phoenix                 | Lactose-Monohydrat | 3194             | 1        |
| Phönix 17.05.2019       | Lactose-Monohydrat | 1812008-01       | 3        |
| Phönix 28.08.2019       | Lactose-Monohydrat | 1812008-02       | 2        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 12336815         | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 13299102         | 2        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 14025616         | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 16027701         | 1        |
| phönix                  | Lactose-Monohydrat | 16231202         | 1        |
| PHÖNIX                  | Lactose-Monohydrat | 16A05-B03-322529 | 2        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 17321001         | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 181200801        | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 18198001         | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 18198007         | 1        |
| Phönix                  | Lactose-Monohydrat | 192364012        | 1        |
| phönix                  | Lactose-Monohydrat | 22000736005      | 1        |
| Rondell Apotheke        | Lactose-Monohydrat | 1509030-01       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz           | Charge         | Spektren |
|----------------------------|--------------------|----------------|----------|
| Sanacorp,05.04.17, 5,96EUR | Lactose-Monohydrat | 16231202       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 12336815       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 13104901       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 13104909       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 13299102       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 13299108       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 14025620       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 14333509       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 14333518       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 16231215       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 17078303       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 17078306       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 17078312       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 17321001       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 17321004       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 1802002        | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 18198016       | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 18198017       | 3        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 192364002      | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 22000736005    | 2        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 274600148-0724 | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 274600148-0726 | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 283259077-1133 | 2        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 283259077-1214 | 1        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 285739172-1842 | 2        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 285739172-1852 | 2        |
| Sanacorp                   | Lactose-Monohydrat | 285739172-1853 | 1        |
| schubert / Phoenix         | Lactose-Monohydrat | 1334PLV-1775   | 1        |
| siehe Protokoll            | Lactose-Monohydrat | 1606025-01     | 1        |
| Spangropharm               | Lactose-Monohydrat | 91444379       | 1        |
| vdl                        | Lactose-Monohydrat | 1112020-01     | 2        |
| Zentralapotheke Wetzlar    | Lactose-Monohydrat | 213L20         | 1        |

- 219815 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46813 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lactose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 430             | 0              | 148 701         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 580             | 0              | 173 663         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2341            | 6              | 219 815         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9655 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7444 % (> 99,6165 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20685     | 22460              | 5,61                      | 66,02                           |
| 21525     | 22460              | 7,00                      | 63,50                           |
| 21526     | 22460              | 8,24                      | 62,38                           |
| 21527     | 22460              | 6,64                      | 62,79                           |
| 21528     | 22460              | 7,28                      | 63,37                           |
| 21529     | 22460              | 5,50                      | 65,28                           |
| 21935     | 21935              | 0,00                      | 71,55                           |
| 22460     | 22460              | 0,00                      | 70,24                           |
| 22701     | 22701              | 0,00                      | 69,72                           |
| 24929     | 24929              | 0,00                      | 72,82                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **L-Äpfelsäure**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **22357-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

L-Äpfelsäure; Acidum-(L)-malicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *L-Äpfelsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| L-Äpfelsäure            | 2     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|           | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| Oxalsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 85,42                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 15J09-B03-313987 | 22357     | 60       | 9346       |
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 15J09-B03-313987 | 22612     | 40       | 20151106   |
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 15J09-B03-313987 | 22730     | 40       | 20151106   |
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 16J06-B98-327269 | 23107     | 40       | 20161117   |
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 16J06-B98-327269 | 23222     | 40       | 20161117   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | L-Äpfelsäure | 17E23-B03-335458 | 23762     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-Äpfelsäure geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| Typ B | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe L-Äpfelsäure ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22357     | 22357              | 0,00                      | 124,71                          |
| 22612     | 22357              | 6,61                      | 123,85                          |
| 22730     | 22357              | 4,55                      | 122,97                          |
| 23107     | 22357              | 3,73                      | 123,77                          |
| 23222     | 22357              | 4,07                      | 124,13                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Leucin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20970-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Leucin; Leucinum; L-Leucin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Leucin                  | 6     | 5     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Leucin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glycin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Isoleucin          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Valin              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Isoleucin | 54,60                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Leucin   | 1302013-01 | 21612     | 60       | 20130320   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Leucin   | 1601032          | 22380     | 40       | 20160308*  |
| Euro OTC  | Leucin   | 2004006          | 25165     | 40       | 20200507*  |
| Euro OTC  | Leucin   | 2011008          | 25467     | 40       | 20201204*  |
| Fagron    | Leucin   | 13J09-N03        | 20970     | 40       | 1402431    |
| Fagron    | Leucin   | 15D09-B06-322249 | 23199     | 40       | 20151030   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Leucin   | 1708010          | 23607     | 40       |
| Euro OTC  | Leucin   | 1901008          | 24473     | 40       |
| Euro OTC  | Leucin   | 2203014          | 26041     | 40       |
| Euro OTC  | Leucin   | 2302005          | 26646     | 40       |
| Fagron    | Leucin   | 23F15-B10-231014 | 26907     | 40       |
| Euro OTC  | Leucin   | 2203014          | 26041SI   | 10       |
| Euro OTC  | Leucin   | 2302005          | 26646SI   | 20       |
| Fagron    | Leucin   | 23F15-B10-231014 | 26907SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Leucin   | 1312032-01       | 1        |
| Euro OTC  | Leucin   | 1708010-01       | 2        |
| Euro OTC  | Leucin   | 700113           | 1        |
| Fagron    | Leucin   | 20J15-B02-202893 | 1        |
| Fargon    | Leucin   | 8160410903       | 1        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen



viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20970     | 20970              | 0,00                      | 105,49                          |
| 21612     | 25165              | 17,76                     | 110,05                          |
| 22380     | 22380              | 0,00                      | 110,79                          |
| 23199     | 25467              | 12,33                     | 115,02                          |
| 25165     | 25165              | 0,00                      | 114,47                          |
| 25467     | 25467              | 0,00                      | 113,85                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Levocarnitin</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20357-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Levocarnitin            | 7     | 6     | 20    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cystin                    | 91,03                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Valin                     | >50                    | 80,37                          |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 138,76                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 181,54                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 194,75                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 223,78                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 257,48                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 284,27                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 317,19                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 440,32                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 450,25                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 456,59                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 486,70                         |
| Tetracain                 | >50                    | 497,08                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 548,04                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 821,57                         |
| Triclosan                 | >50                    | 1372,16                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2235,84                        |
| Saccharose                | >50                    | 2255,51                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Levocarnitin | 1210029-01 | 20809     | 40       | 20121130   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2007040-01       | 25606     | 40       | 20201215           |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2104006          | 25681     | 40       | 20210423*          |
| Fagron    | Levocarnitin | 12H10-N07        | 20818     | 40       | 20120830           |
| Fagron    | Levocarnitin | 14A20-B11-290728 | 21790     | 60       | AR-15-FG-016322-01 |
| Fagron    | Levocarnitin | 14A20-B11-290728 | 21968     | 60       | AR-16-FG-005969-01 |
| Fagron    | Levocarnitin | 15L04-B05-319229 | 23194     | 40       | AR-17-FG-012937-01 |
| Fagron    | Levocarnitin | 16L06-B03-338285 | 23919     | 40       | 20161227           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 320 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Levocarnitin | 1303027-02       | 21648     | 60       |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2203025          | 26087     | 40       |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2301027          | 26532     | 40       |
| Fagron    | Levocarnitin | 16F20-B01-326616 | 23402     | 40       |
| Fagron    | Levocarnitin | 17K23-B01-345633 | 24009     | 40       |
| Fagron    | Levocarnitin | 22B02-B10-220587 | 26164     | 40       |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2203025          | 26087SI   | 20       |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2301027          | 26532SI   | 20       |
| Fagron    | Levocarnitin | 22B02-B10-220587 | 26164SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 923 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 38 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
|           | Levocarnitin | 2301027-01       | 1        |
| Denk      | Levocarnitin | A04217           | 1        |
| EuRho     | Levocarnitin | 2007040-01       | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 1303027          | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 1705006-01       | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 1808027-01       | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 200402401        | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2007040-01       | 3        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | 2203025-01       | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | L1608038-01      | 2        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | L1705006-01      | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | L1801028-02      | 1        |
| Euro OTC  | Levocarnitin | L180802701       | 1        |
| Fagron    | Levocarnitin | 13111701         | 1        |
| Fagron    | Levocarnitin | 13G19-N12        | 2        |
| Fagron    | Levocarnitin | 17K23-B01-346658 | 1        |
| Fagron    | Levocarnitin | 19K08-F04        | 7        |
| Fagron    | Levocarnitin | 19K08F04367748   | 2        |
| Fagron    | Levocarnitin | 20B21-F01-370194 | 1        |
| Fagron    | Levocarnitin | 20B21-F04        | 6        |
| Fagron    | Levocarnitin | 9041504          | 1        |
| Fagron    | Levocarnitin | LC191017         | 1        |

- 222 124 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 288 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levocarnitin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| Typ B | 0              | 320             | 0              | 173 923         |
| Typ C | 0              | 38              | 0              | 222 124         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 84,2105 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20809     | 21790              | 29,33                     | 193,20                          |
| 20818     | 23194              | 30,49                     | 205,94                          |
| 21790     | 21790              | 0,00                      | 197,36                          |
| 21968     | 21968              | 0,00                      | 186,49                          |
| 23194     | 23194              | 0,00                      | 183,64                          |
| 23919     | 25681              | 24,36                     | 192,65                          |
| 25606     | 23194              | 29,87                     | 210,12                          |
| 25681     | 25681              | 0,00                      | 169,69                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Levothyroxin-Natrium                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21708-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Levothyroxin-Natrium; Levothyroxinum natrii

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Levothyroxin-Natrium    | 6     | 3     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eosin gelblich             | 74,45                  | 33,58                          |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 71,18                          |
| Tannin                     | >50                    | 121,78                         |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 166,70                         |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 477,75                         |
| Dithranol                  | >50                    | 561,99                         |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 635,67                         |
| Benzoessäure               | >50                    | 920,19                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 14E28-B05-298322 | 21708     | 30       | 1506426    |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 14E28-B05-298322 | 21708SI   | 47       | 1506426    |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 14E28-B05-306102 | 21820     | 60       | 20140915   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 14E28-B05-306102 | 21820SI   | 53       | 20140915   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 18G27-B02-352032 | 24286     | 40       | 20180822   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20D01-F05-370575 | 25438     | 40       | 2110083    |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20D01-F05-370575 | 25438SI   | 39       | 2110083    |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20J01-F07-374963 | 25740     | 40       | 20201112   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20J01-F07-374963 | 26080     | 40       | 20201112   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20J01-F07-374963 | 26080SI   | 40       | 20201112   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 22C02-B03-223067 | 26333     | 40       | 20220613   |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 22C02-B03-223067 | 26333SI   | 37       | 20220613   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 506 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 625 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 286 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 16G25-B99-329080 | 23191                | 40       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 17J10-B05-348764 | 24176                | 40       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 21I10-B10-217006 | 26068                | 40       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 16G25-B99-329080 | 23191SI              | 24       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 17J10-B05-348764 | 24176SI              | 30       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 18G27-B02-352032 | 24286SI <sup>†</sup> | 32       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20J01-F07-374963 | 25740SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 21I10-B10-217006 | 26068SI              | 40       |

- 173 957 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Levothyroxin-Natrium | 17J10-B05-345570 | 1        |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 16G25-B99-324827 | 17       |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20D01-F05-370575 | 2        |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 20J01-F07-374963 | 1        |
| Fagron    | Levothyroxin-Natrium | 21/10-B10-217006 | 1        |

- 222 140 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levothyroxin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 506             | 0              | 148 625         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 286             | 0              | 173 957         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 22              | 0              | 222 140         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8142 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,9021 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 72,7273 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21708     | 21708              | 0,00                      | 67,21                           |
| 21820     | 25438              | 37,51                     | 78,34                           |
| 24286     | 25438              | 14,97                     | 82,67                           |
| 25438     | 25438              | 0,00                      | 89,24                           |
| 25740     | 25438              | 5,49                      | 86,16                           |
| 26080     | 25438              | 7,57                      | 88,31                           |
| 26333     | 25438              | 8,69                      | 82,57                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lidocain**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20942-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Lidocain                | 9     | 13    | 369   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bupivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prilocainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 126,44                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Lidocain | 13352411         | 21673     | 60       | 20131115   |
| Caelo     | Lidocain | 180444           | 24031     | 40       | 20180419*  |
| Euro OTC  | Lidocain | 1310023-01       | 21640     | 60       | 20131118   |
| Euro OTC  | Lidocain | 1612021          | 22984     | 40       | 20170206*  |
| Euro OTC  | Lidocain | 1911005          | 24928     | 40       | 20191129*  |
| Euro OTC  | Lidocain | 2101035          | 25533     | 40       | 20210304*  |
| Euro OTC  | Lidocain | 2304015          | 26654     | 40       | 20230510*  |
| Euro OTC  | Lidocain | 2304015          | 26654SI   | 20       | 20230510*  |
| Fagron    | Lidocain | 13H05-N05        | 20942     | 40       | 1401378    |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-327232 | 23019     | 40       | 20160728   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 560 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Lidocain | 162895   | 22768     | 40       |
| Caelo     | Lidocain | 171831   | 23632     | 40       |
| Caelo     | Lidocain | 190545   | 24530     | 40       |
| Caelo     | Lidocain | 22000398 | 26736     | 40       |
| Caelo     | Lidocain | 23002079 | 26964     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Lidocain | 1603027          | 22526     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 1801032          | 23960     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 1902003          | 24475     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 1905004          | 24610     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 1908005          | 24847     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 2006013          | 25244     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 2206002          | 26230     | 40       |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-216737 | 26134     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocain | 2206002          | 26230SI   | 20       |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-216737 | 26134SI   | 20       |

- 173 683 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1579 Spektren von 648 *Apo-Ident*-Kunden aus 392 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 369 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------|------------------|----------|
|                    | Lidocain | 20003343016      | 2        |
|                    | Lidocain | 22000398003      | 1        |
|                    | Lidocain | 22000398010      | 1        |
|                    | Lidocain | 22000398011      | 5        |
|                    | Lidocain | 22000398013      | 2        |
|                    | Lidocain | 22000398015      | 2        |
|                    | Lidocain | 2206002-01       | 1        |
|                    | Lidocain | 22C15-B17        | 1        |
|                    | Lidocain | 22C15-B17-216737 | 1        |
|                    | Lidocain | LDB/722005       | 1        |
| AHD                | Lidocain | 15332314         | 1        |
| AHD                | Lidocain | 19054506         | 1        |
| Alliance           | Lidocain | 15H27-B07-318310 | 1        |
| Alliance           | Lidocain | 22000398010      | 1        |
| Allianz Healthcare | Lidocain | 8565960          | 1        |
| Alte Apotheke      | Lidocain | 16A28B06-321297  | 1        |
| Anzag              | Lidocain | 12E30-N10        | 1        |
| Audor Pharma       | Lidocain | 1911005-01       | 1        |
| Caelo              | Lidocain | 11K17-N03        | 1        |
| Caelo              | Lidocain | 12163802         | 2        |
| Caelo              | Lidocain | 12163803         | 3        |
| Caelo              | Lidocain | 12163804         | 2        |
| Caelo              | Lidocain | 12163810         | 1        |
| Caelo              | Lidocain | 12163811         | 4        |
| Caelo              | Lidocain | 12163813         | 5        |
| Caelo              | Lidocain | 122294405        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Caelo     | Lidocain | 12294405         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 12294408         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 12294412         | 10       |
| Caelo     | Lidocain | 12294413         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 133524           | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 13352403         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 13352405         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 13352406         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 13352408         | 9        |
| Caelo     | Lidocain | 13352411         | 6        |
| Caelo     | Lidocain | 13352413         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 13352414         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 13352415         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 13J30-B02-292221 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 14299301         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 14299303         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 14299305         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 1512003          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 15212001         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 15212002         | 4        |
| Caelo     | Lidocain | 15212003         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 15332302         | 5        |
| Caelo     | Lidocain | 15332303         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 15332305         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 15332306         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 15332309         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 15332310         | 4        |
| Caelo     | Lidocain | 15332314         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 15A15-B01-304284 | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 15D23-B08        | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 15H27-B07-318310 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 15H-B07-318310   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16087702         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16087703         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16087704         | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 16087707         | 9        |
| Caelo     | Lidocain | 16087708         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16087709         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16087710         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 16087711         | 10       |
| Caelo     | Lidocain | 16087712         | 7        |
| Caelo     | Lidocain | 1608774          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 160877708        | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1612021-04       | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16289502         | 11       |
| Caelo     | Lidocain | 16289503         | 10       |
| Caelo     | Lidocain | 16289504         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 16289507         | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 16289508         | 19       |
| Caelo     | Lidocain | 1629508          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16A28-B06-320059 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16F21-806-333787 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16F21-B06-323670 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16F21-B06-326631 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 16F21-B06-328421 | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 1718308          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17183102         | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 17183103         | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 17183105         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17183106         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Lidocain | 17183108           | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 17183109           | 9        |
| Caelo     | Lidocain | 17348502           | 6        |
| Caelo     | Lidocain | 17348503           | 15       |
| Caelo     | Lidocain | 17348503P-190516-5 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1783109            | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 17G03-B08          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17G03B08338286     | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17G03-B08-341306   | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 17G03B08341308     | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-343250   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-347473   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-347475   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-350189   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-350543   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-353247   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 17K23-B04-353427   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 18041812           | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1804404            | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1804410            | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1804413            | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 18044402           | 5        |
| Caelo     | Lidocain | 18044404           | 9        |
| Caelo     | Lidocain | 18044405           | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 18044408           | 7        |
| Caelo     | Lidocain | 18044410           | 12       |
| Caelo     | Lidocain | 18044412           | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 18044413           | 17       |
| Caelo     | Lidocain | 18044414           | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 18044415           | 6        |
| Caelo     | Lidocain | 180444404          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 190545001          | 15       |
| Caelo     | Lidocain | 19054503           | 15       |
| Caelo     | Lidocain | 19054503P-190909-3 | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 19054505           | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 19054506           | 18       |
| Caelo     | Lidocain | 19054507           | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 192758001          | 5        |
| Caelo     | Lidocain | 192758002          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 192758003          | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 192758004          | 8        |
| Caelo     | Lidocain | 192758005          | 13       |
| Caelo     | Lidocain | 19278005           | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 1954503            | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 19f27-b01-363506   | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 19F27-B01-363506   | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343001        | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343002        | 5        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343004        | 11       |
| Caelo     | Lidocain | 20003343006        | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343007        | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343008        | 10       |
| Caelo     | Lidocain | 20003343010        | 7        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343011        | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343012        | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343014        | 2        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343015        | 9        |
| Caelo     | Lidocain | 20003343016        | 3        |
| Caelo     | Lidocain | 2000409002         | 1        |
| Caelo     | Lidocain | 20004099001        | 23       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz | Charge            | Spektren |
|---------------------------|----------|-------------------|----------|
| Caelo                     | Lidocain | 20004099002       | 2        |
| Caelo                     | Lidocain | 2000409901        | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 2003343008        | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 200409900100      | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 2004099002        | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 20C13-F04-369814  | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 20H13-F04-3734909 | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 22000398001       | 2        |
| Caelo                     | Lidocain | 22000398003       | 2        |
| Caelo                     | Lidocain | 22000398004       | 13       |
| Caelo                     | Lidocain | 22000398010       | 2        |
| Caelo                     | Lidocain | 220600-01         | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 5111201           | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 8629595           | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | 9205916           | 2        |
| Caelo                     | Lidocain | 9205919           | 1        |
| Caelo                     | Lidocain | LDB/733005        | 2        |
| Caesar & Loretz noweda    | Lidocain | 20003343015       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20003343015       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 18044405          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH /E   | Lidocain | 18044413          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Lidocain | 20003343010       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 192758004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 22000398010       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20003343002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHC  | Lidocain | 20003343015       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20004099001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 19054505          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lidocain | 20003343006       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lidocain | 20003343011       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 192758005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20003343004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 192758004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20003343002       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 18044410          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 192758005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20003343004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 20004099001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocain | 19054505          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 12294412          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 17K23_B04_355709  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 18044408          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 18044410          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 18044414          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 18044415          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 190545001         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 19054503          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 19054505          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 19054506          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 19054507          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 192758001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 192758003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 192758004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343002       | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343004       | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343006       | 2        |
| CAESAR & LORETZ GMBH      | Lidocain | 20003343006       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343008       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocain | 20003343010       | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 20003343011         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 20003343014         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 20003343015         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 20004099001         | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 22000398004         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Lidocain        | 22C15-B17-216739    | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Lidocain        | 19054506            | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH      | Lidocain        | 16289502            | 1               |
| Caesar&Loretz,Phönix... | Lidocain        | 15332314            | 1               |
| Cealo / Anzag           | Lidocain        | 211217(20003343008) | 1               |
| Cealo                   | Lidocain        | 17348503            | 1               |
| Ebert-Jacobi            | Lidocain        | 16289504            | 1               |
| Eur Rho Gehe            | Lidocain        | 1908005-92          | 1               |
| EuRho, Noweda           | Lidocain        | 2101035-03          | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1310023-02          | 3               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1603027-01          | 2               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1603027-02          | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1612021-01          | 5               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 161202102           | 2               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1612021-02          | 6               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1612021-03          | 4               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1612021-04          | 6               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 17348503            | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 17K23B04345215      | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 17K23-B04-347473    | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 190200301           | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1902003-01          | 4               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1905004-01          | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 190800501           | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1908005-01          | 18              |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1908005-02          | 8               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 1911005-01          | 3               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 2006013-01          | 6               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 2101035-01          | 8               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 2101035-02          | 5               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 2101035-03          | 4               |
| Euro OTC                | Lidocain        | 2206002-01          | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | LD/119024           | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | LDB/116106          | 1               |
| Euro OTC                | Lidocain        | LDB/120025          | 1               |
| Fagro/Gehe              | Lidocain        | 15a15b01304284      | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        |                     | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | 1014I-07006         | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 1113M-03584         | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 1116E-07006         | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 118J23-B02-359239   | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 11C09-N07           | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | 11D28-N12           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 11K17-N03           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12/21-N06           | 3               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12C08-N11           | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12E30-N10           | 8               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12h16_n05           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12h16-N05           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12H16-n05           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12H16-N05           | 5               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12I21N06            | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12I21-N06           | 3               |
| Fagron                  | Lidocain        | 12K13-N01           | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | 1330-B02-287641     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge            | Spektren |
|-----------|----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Lidocain | 13B27-N04         | 8        |
| Fagron    | Lidocain | 13E28-B40-289433  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 13H05-N05         | 10       |
| Fagron    | Lidocain | 13H05-N050171/245 | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02         | 6        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-b02-287639  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02-287640  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02-287641  | 6        |
| Fagron    | Lidocain | 13j30B02292219    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02-292219  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02-292220  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 13J30-B02-292221  | 5        |
| Fagron    | Lidocain | 14E13-B05         | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 14E13-B05-295549  | 4        |
| Fagron    | Lidocain | 14E13-B05-295550  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 14E13-B05-295552  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 15332305          | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15A15-B01         | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15A15-B01-304282  | 5        |
| Fagron    | Lidocain | 15A15-B01-304283  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 15A15B01304284    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15A15-B01-304284  | 10       |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08         | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08_309882  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08_312058  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15d23-b08-309882  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08-309882  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08-31058   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23B08311708    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08-311708  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15d23-b08-312058  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 15D23-B08-312058  | 11       |
| Fagron    | Lidocain | 15h27-b05-318310  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15H27-B07         | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 15H27-B07-315483  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 15H27-B07-316784  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 15H27-B07-318310  | 5        |
| Fagron    | Lidocain | 1612021-01        | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16289508          | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16A28B06320059    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16A28-B06-320059  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 16A28-B06320079   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16A28-B06-320079  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21             | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06         | 7        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-323669  | 5        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-323670  | 18       |
| Fagron    | Lidocain | 16F21B06325934    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-325934  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-327232  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-328421  | 8        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-328421  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-329589  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21B06332251    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-332253  | 6        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-332253  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21B06333787    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-333787  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16F21-B06-333788  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 16f21-b06-335659  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Lidocain        | 16F21-B06-335659  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08         | 5               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-337576  | 2               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-338284  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17g03-b08-338286  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-338286  | 6               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-339445  | 2               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-341306  | 5               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-341308  | 5               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G03-B08-343251  | 4               |
| Fagron           | Lidocain        | 17G23-B04-350541  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04         | 16              |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-343250  | 6               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-345215  | 10              |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-345948  | 3               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23B04347473    | 2               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-347473  | 7               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23B04347474    | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-347474  | 4               |
| Fagron           | Lidocain        | 17k23-b04-347475  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-347475  | 9               |
| Fagron           | Lidocain        | 17k23-b04-349366  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23B04350189    | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-350189  | 5               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-350541  | 8               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-350542  | 2               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-350543  | 13              |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-353247  | 7               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-353427  | 7               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-3534274 | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23B04353428    | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-353428  | 7               |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-355709  | 13              |
| Fagron           | Lidocain        | 17K23-B04-355750  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18/23-B02-359237  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 1823-B02-356573   | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02         | 8               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02_359237  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-3557018 | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-355708  | 4               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02356573   | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J-23-B02-356573 | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-35673   | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18j23-B02-359237  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-359237  | 4               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-359238  | 3               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23B02359239    | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 18J23-B02-359239  | 22              |
| Fagron           | Lidocain        | 18j23bo2359239    | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 190545001         | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 190981109         | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01         | 18              |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01363500   | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01-363500  | 7               |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01-3635005 | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01-3635006 | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 19f27-B01-363501  | 1               |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01-363501  | 21              |
| Fagron           | Lidocain        | 19F27-B01-363502  | 12              |
| Fagron           | Lidocain        | 19f27b01363504    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge            | Spektren |
|-----------|----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Lidocain | 19F27-b01-363504  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01363504   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01-363504  | 9        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01-363505  | 8        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01-363506  | 15       |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01-363511  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-Bo1-363504  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 19F27-B01-363506  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04         | 4        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04-3698105 | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04-3698106 | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04-369814  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 20c13-F04-369815  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04-369815  | 9        |
| Fagron    | Lidocain | 20C13-F04-369816  | 12       |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F03         | 4        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F03-373500  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F03-373501  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F04         | 4        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F04-3734907 | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-f04-373497  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F04-373497  | 14       |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F04-373499  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 20h13-f04-73497   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13-F0-373497   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20H13F04-373497   | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20ht3-f04-373497  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20L11-F01         | 4        |
| Fagron    | Lidocain | 20L11-F01_376357  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20L11-F01-376356  | 2        |
| Fagron    | Lidocain | 20111-f01-376357  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20L11-f01-376357  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 20L11-F01-376357  | 7        |
| Fagron    | Lidocain | 20M13-F04-373497  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 214U-03584        | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 21B10-B07         | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 21B10-B07-213330  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 21B10-B07-213578  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 21f08b14216888    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22C115-B17-216739 | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17_216737  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-216737  | 8        |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-216738  | 3        |
| Fagron    | Lidocain | 22c15b17216739    | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22c15-b17-216739  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-216739  | 13       |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-221066  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 22C15-B17-225236  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 369816            | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 5122014A          | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 515M-07006        | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 5742              | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 6J23-No2          | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 700412-0002       | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 700412-0004       | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 700412-0006       | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 71-18             | 1        |
| Fagron    | Lidocain | 8J23-B02-3592391  | 1        |
| Fagron    | Lidocain | B01-3635001       | 1        |
| Fagron    | Lidocain | B01-3635002       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron                  | Lidocain        | B01-3635004       | 3               |
| Fagron                  | Lidocain        | B01-3635006       | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | B07-318310        | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F01-3763507       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F03-3735001       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F0-37349          | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F04-3698104       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F04-3698105       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F04-3698106       | 3               |
| Fagron                  | Lidocain        | F04-3734907       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | F04-3734909       | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/116049        | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/117049        | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/117093        | 4               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/118066        | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/119043        | 4               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/119043x3      | 1               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/120006        | 3               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/120018        | 2               |
| Fagron                  | Lidocain        | LDB/722005        | 3               |
| Fargon/ Sanacorp Lübeck | Lidocain        | 18J23-B02-359237  | 1               |
| Fargon/AHD              | Lidocain        | 17K23-B04-353428  | 1               |
| Fargon/AHD              | Lidocain        | 18J23-B02-359238  | 1               |
| Fargon/Fönix            | Lidocain        | 20C13-F04-369814  | 1               |
| Fargon/Noweda           | Lidocain        | 17K23-B04-350543  | 1               |
| Fargon/Noweda           | Lidocain        | 19F27-B01         | 1               |
| Fargon/Phoenix          | Lidocain        | 13H05-N05         | 3               |
| Fargon                  | Lidocain        | 12E30-N10         | 1               |
| Fargon                  | Lidocain        | 14E13-B05-295552  | 1               |
| Faron/Alliance          | Lidocain        | 16F21-B06-323670  | 2               |
| Fragon/ Gehe            | Lidocain        | 19F27-B01-363502  | 1               |
| Gatt-Koller             | Lidocain        | 1900471           | 1               |
| GEHE 02.12.2014         | Lidocain        | 13J30-B02-292220  | 1               |
| Gehe am 22.01.2014      | Lidocain        | 13H05-N05         | 2               |
| Gehe Kassel             | Lidocain        | 14E13-B05-295550  | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 12H16-N05         | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 13B27-N04         | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 14E13-B05-295552  | 1               |
| GEHE                    | Lidocain        | 16289503          | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 16F21-B06-323670  | 1               |
| GEHE                    | Lidocain        | 16F21-B06-328421  | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 17G03-B08-338286  | 2               |
| Gehe                    | Lidocain        | 17K23-B04-355709  | 1               |
| GEHE                    | Lidocain        | 18044405          | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 18J23-B02-359239  | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 19054505          | 2               |
| Gehe                    | Lidocain        | 192758005         | 2               |
| Gehe                    | Lidocain        | 20C13F04369816    | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 22000398011       | 1               |
| Gehe                    | Lidocain        | 22C15-B17-216739  | 1               |
| Geilenkirchen           | Lidocain        | 17G03-B08-341306  | 1               |
| Geilenkirchen           | Lidocain        | LDB/117093        | 1               |
| Geilenkirchen           | Lidocain        | LDB/118066        | 1               |
| GUMO                    | Lidocain        | 19F27-B01-3635006 | 2               |
| Gutenberg-Apotheke      | Lidocain        | 13J30-B02         | 1               |
| Hedinger/Gehe           | Lidocain        | 17K23-B04-343250  | 1               |
| Henry Lamotte Oils GmbH | Lidocain        |                   | 1               |
| Jenne                   | Lidocain        | 20003343015       | 1               |
| Jenne                   | Lidocain        | 2101035-02        | 1               |
| Kehr                    | Lidocain        | 16F21-B06-328421  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------|------------------|----------|
| Kehr                      | Lidocain | 16F21-B06-332251 | 1        |
| Kehr                      | Lidocain | 17G03-B08-338284 | 1        |
| LaVita                    | Lidocain | 15H27-B07-318310 | 1        |
| Moehs BCN S.L. / Noweda   | Lidocain | 15332305         | 1        |
| Nachprüfung von Juni 2018 | Lidocain | 12C08-N11        | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 10129901         | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 12H16-N05        | 3        |
| Noweda                    | Lidocain | 12H16-No5        | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 16F21-B06        | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 17K23-B04-347473 | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 17K23-B04-350542 | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 18044402         | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 18J23-B02-355708 | 3        |
| Noweda                    | Lidocain | 19054503         | 1        |
| Noweda                    | Lidocain | 192758005        | 1        |
| Pharmachem                | Lidocain | 17K23-B04-350541 | 1        |
| PHOENIX 22.08.2014        | Lidocain |                  | 2        |
| PHOENIX 22.08.2014        | Lidocain | 13J30-B02-287640 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 15332305         | 1        |
| phoenix                   | Lidocain | 17348503         | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 17K23-B04-350543 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 17K23-B05-345948 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 18J23-B02-359238 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 1905004-01       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 19054504         | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 19f27-b01        | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 20003343004      | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 20004099001      | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 20c13-f04-369815 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 20h13-f03-373501 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocain | 20H13-F04-373497 | 1        |
| Phönix Gotha              | Lidocain | 15A15-B01-304284 | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 13352405         | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 13B27-N04        | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 17K23-B04-343250 | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 17K23-B04-345215 | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 17K23-B04-347475 | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 19F27-B01-363505 | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 2006013-01       | 1        |
| Phönix                    | Lidocain | 200860209        | 1        |
| Rondell Apotheke          | Lidocain | 15332304         | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 12H16-N05        | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 12I21-N06        | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 1603027-02       | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 17183109         | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 17K23-B04-350542 | 1        |
| Sanacorp                  | Lidocain | 226002-01        | 1        |
| Spangropharm              | Lidocain | 18044410         | 1        |
| Swati Pentose/ Link ...   | Lidocain | B2185            | 1        |
| Swati Spentose / Gehe     | Lidocain | 18J23-B02-359237 | 1        |
| Swati Spentose / Gehe     | Lidocain | 19F27-B01-363500 | 1        |
| Swati Spentose / Gehe     | Lidocain | B01-3635001      | 1        |
| SWATI SPENTOSE PRIVATE    | Lidocain | 2101035-03       | 2        |
| Swati Spentose Pvt L...   | Lidocain | B2185            | 1        |
| Swati Spentose Pvt.L...   | Lidocain | 21B10-B07213330  | 1        |
| Swati Spentose Pvt.L...   | Lidocain | 21B10-B07-213330 | 1        |
| SWATI/Noweda              | Lidocain | LDB/119024       | 1        |
| Swato Spentosen/Phoenix   | Lidocain | F04-3698105      | 1        |

- 220 583 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 921 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 560             | 0              | 173 683         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1569            | 10             | 220 583         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,3667 % (> 99,1767 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20942     | 20942             | 0,00                      | 166,09                          |
| 21640     | 24031             | 12,66                     | 165,17                          |
| 21673     | 24031             | 28,86                     | 167,09                          |
| 22984     | 22984             | 0,00                      | 164,63                          |
| 23019     | 22984             | 6,34                      | 164,38                          |
| 24031     | 24031             | 0,00                      | 166,29                          |
| 24928     | 24928             | 0,00                      | 164,98                          |
| 25533     | 25533             | 0,00                      | 163,85                          |
| 26654     | 26654             | 0,00                      | 163,82                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Lidocainhydrochlorid-Monohydrat</b>                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20093-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid-Monohydrat; Lidocaini hydrochloridum monohydricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe         | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------|-------|-------|-------|
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat | 7     | 13    | 449   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bupivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocain                          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prilocainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 104,57                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135511         | 20882     | 40       | AR-15-FG-008867-01 |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 172923           | 23807     | 40       | 20171122*          |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-02       | 21613     | 60       | 20140516           |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010          | 21770     | 60       | 20150126*          |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012          | 24776     | 40       | 20190801*          |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026          | 26028     | 40       | 20220321*          |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02-196984 | 25446     | 40       | 20200324           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 162222   | 22771     | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 152995   | 22772     | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 172048   | 23687     | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20001694 | 25626     | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505 | 25852     | 50       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202 | 26491     | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 23002422 | 26945     | 40       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024  | 22702     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015          | 22980                | 40       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031          | 24326                | 40       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034          | 25572                | 40       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019          | 26523                | 40       |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22C15-B16-218866 | 26135                | 40       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202         | 26491SI              | 20       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026          | 26028SI <sup>†</sup> | 10       |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22C15-B16-218866 | 26135SI              | 20       |

- 173 663 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3372 Spektren von 1033 *Apo-Ident*-Kunden aus 468 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 446 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|----------|
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03  | 1        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202002 | 3        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202003 | 5        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202004 | 1        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202007 | 1        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01  | 2        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02  | 4        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22110119-01 | 1        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 221101901   | 1        |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019-01  | 22       |
|           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/121043  | 1        |
| 01.07.14  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343004    | 1        |
| 08597954  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01  | 1        |
| A.H.D.    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02  | 1        |
| ACM       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | KNC0625J17  | 1        |
| ACM       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | KNC1247J15  | 1        |
| AEP       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202003 | 1        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292308    | 2        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292311    | 1        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292313    | 1        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904    | 1        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179910    | 1        |
| AHD       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202003 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| ALH/EuRho               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| ALH                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01        | 1        |
| Alliance health         | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14B12-B03-292214  | 1        |
| Alliance                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03        | 1        |
| Alliance                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019-01        | 5        |
| Allianz                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292308          | 1        |
| Alte Apotheke           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01        | 2        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03        | 1        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-01        | 1        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01        | 1        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14B12-B03-292214  | 1        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204804          | 2        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02        | 1        |
| Anzag                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03        | 2        |
| Apoident /Sanacorp      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 2        |
| Apo-Ident, Phönix, 7... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| apoident/AHD            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03        | 1        |
| Apo-ident               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02        | 1        |
| Apo-ident               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03        | 1        |
| Apo-ident               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01        | 1        |
| Audor Pharma            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 1        |
| Bombastus               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215301          | 1        |
| Bombastus               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01        | 6        |
| Bombastus               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 1        |
| Bombastus               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180831-01         | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... |                   | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1017Q-01775       | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 10320703          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 10320704          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 10320707          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 10320717          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 10320719          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11091203          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11302902          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11302904          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11302905          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11302906          | 3        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 116037            | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035           | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 120203501         | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02        | 5        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03        | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12021503          | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135503          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135504          | 3        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135508          | 5        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135509          | 4        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135511          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12176101          | 8        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12176102          | 8        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12176103          | 8        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12176109          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1230817/160602402 | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12B23-B03-352117  | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13(1808031-01)    | 1        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118802          | 2        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118803          | 5        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118807          | 6        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118808          | 4        |
| Caelo                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118811          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118812         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1317I-01775      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343001         | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343002         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343003         | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343004         | 7        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343007         | 12       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343008         | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343011         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343012         | 17       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343014         | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343015         | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343016         | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343017         | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343019         | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-02       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-02       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14110101         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14254001         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J20-B05-303131 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J20-B05-303133 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-B01-316805 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-01       | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-02       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-03       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1515I-01775      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1517-B01-315828  | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1521304          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215201         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215301         | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215302         | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215303         | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215304         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215308         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215309         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215310         | 10       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215311         | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215312         | 7        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 152951602714117  | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1529906          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299502         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299503         | 11       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299506         | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299509         | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299513         | 9        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299514         | 10       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299516         | 12       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299816         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15117-B01        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1603027-01       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160602401        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01       | 20       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02       | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160602403        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-03       | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160719LC         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16083001         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16101407         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015_02          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01          | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02          | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03          | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04          | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-05          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16120515-02         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222202            | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222203            | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222206            | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222207            | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222208            | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222214            | 13       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222215            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 168020-0003         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-322144    | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204803            | 14       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204804            | 32       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204810            | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292301            | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292302            | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292304            | 27       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292304907012-02   | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292305            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292307            | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292308            | 9        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292310            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292311            | 9        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292313            | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292316            | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1729308             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1729311             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1729313             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1792304             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1792313             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17A16-B07           | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18041501            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01          | 12       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02          | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1814U-01775         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904            | 18       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179905            | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179906            | 10       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179910            | 8        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179911            | 11       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179912            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179913            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179914            | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179915            | 12       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179917            | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179922            | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179922/P-06091922 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179923            | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179924            | 10       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179924P-200319-12 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1819914             | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1879904             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-347316 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-355046 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-352117 | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1912M-01775      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1913103          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002        | 14       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350004        | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350005        | 12       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350007        | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350008        | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350010        | 26       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135102         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103         | 38       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135104         | 17       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004307001      | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451001      | 4        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002      | 22       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451004      | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451008      | 20       |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2004451002       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2021903          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2051301          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02-196984 | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210025003        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505003      | 3        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505006      | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505007      | 5        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505011      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034/03       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21101034-03      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202002      | 6        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202003      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01       | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02       | 2        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22042003         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 23011403         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 24071401         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 25091202         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 26041401         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 26051802         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 26071303         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 280501           | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 28111812         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 29081503         | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 3071711          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 4051703          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 4111302          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 4111703          | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 415299506        | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 5113E-01775      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 5211E-01775      | 1        |
| Caelo     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 6121706          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge       | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 812-16001    | 1        |
| Caelo                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | AKD14        | 1        |
| Caelo                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/118024   | 1        |
| Caerlo                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118807     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222208     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179923     | 2        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135104     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2273185      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179915     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AEP | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505011  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505006  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179914     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179914     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179917     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215201     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292311     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179903     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179905     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179906     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179911     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179912     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179914     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179916     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179922     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179923     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350004    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350005    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350010    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135104     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002  | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451004  | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210025050004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505006  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22003202003  | 3        |
| Caesar & Loretz/Anza...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179906     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| Caesar & Loretz           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 2        |
| Caesar u Loretz           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343017          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215303          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ ...   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204803          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118803          | 2        |
| Caeser und Loretz GmbH    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 181799023         | 1        |
| Caleo/ Noweda             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204804          | 1        |
| Caolo                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13343008          | 1        |
| Ensbona/ Sanacorp         | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01        | 1        |
| EuRho / Alliance          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03        | 1        |
| EuRho / Alliance          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 1        |
| EuRho / Sanacorp          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04        | 1        |
| EuRho/ Jenne              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02        | 1        |
| Eurho/ Noweda             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01        | 1        |
| Eurho/ Noweda             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03        | 2        |
| EuRho/ Phönix             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04        | 1        |
| EuRho/ Sana               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02        | 1        |
| EuRho/ VDL                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04        | 1        |
| EuRho/AHD                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01        | 1        |
| EuRho/AHD                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/720023        | 2        |
| EuRho/Gehe                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 3        |
| EuRho/Jenne               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02        | 1        |
| Eurho/Jenne               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04        | 1        |
| EuRho/Jenne               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03        | 1        |
| EuRho/Noweda              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 2        |
| EuRho/Noweda              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02        | 1        |
| EuRho/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01        | 2        |
| EuRho/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04        | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01        | 3        |
| EuRho/VDL                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03        | 2        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1108017-01        | 3        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 140302501         | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-02        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-01        | 4        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-02        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 2        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 161201502         | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18008031          | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02        | 2        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03        | 1        |
| Eurho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02        | 1        |
| Eurho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019-01        | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | EuRho             | 1        |
| EuRho                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH720023         | 1        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... |                   | 4        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1004040-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1010024-01        | 2        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1066024-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1103034-01        | 2        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1108017-01        | 5        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1108017-02        | 7        |
| Euro OTC                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1140917/160602403 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202034-01        | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035/02        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-01        | 24       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 120203502         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02        | 35       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03        | 11       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-1         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12020351612015-01 | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1401010-01        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 140302501         | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-01        | 22       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 140302502         | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-02        | 15       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-03        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 140415A           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101001         | 4        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01        | 39       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01Mg25g   | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101002         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-02        | 26       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-02Mg50g   | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101-01         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14110101-01       | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-2         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 150502301         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-01        | 71       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-02        | 21       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-03        | 16       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 150523-02         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1512015-04        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1600024-02        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16006024-02       | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606021-01        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024_02        | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160602401         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01        | 67       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160602402         | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02        | 76       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-03        | 22       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-1         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 160624-01         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16112015-01       | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16112015-04       | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612012015-04     | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015           | 6        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015_01        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 161201501         | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 51       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 161201502         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 74       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03        | 24       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 161201504         | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04        | 36       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-05        | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-14        | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16122016-01       | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1618015-02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge               | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 168020               | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 170612182            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 171106LHC/1606024-03 | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204803             | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204810             | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180220L/1612015-01   | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18080031             | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180803-01            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031              | 5        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180803101            | 4        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01           | 118      |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01Retest     | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180803102            | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02           | 86       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 180803103            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03           | 40       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-04           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18908031-01          | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012              | 2        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012_01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 190701201            | 4        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01           | 148      |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 190701202            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02           | 109      |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03           | 90       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 190701204            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04           | 57       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-1            | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-12           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-42           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-62           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907013-03           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 190720107            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19097012-01          | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 197012-09            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20131010-4           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210034-02            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101031-01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034              | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210103401            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01           | 54       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02           | 41       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210103403            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03           | 33       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-04           | 5        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-3            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026              | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026_01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 220102601            | 3        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01           | 75       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02           | 32       |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-1            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201062-01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 221019-01            | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019-01           | 6        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2213U01775           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 23081601             | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2805016-01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2810029-01           | 1        |
| Euro OTC  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2886                 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|--------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 991011           | 1        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | AP220802-02      | 1        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | ldh/116023       | 1        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/116023       | 3        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/118024       | 4        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/121043       | 3        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/719007       | 5        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/720023       | 2        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDHI719007       | 1        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDHV121043       | 1        |
| Euro OTC                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LID-20-11-001    | 2        |
| Euro/ Anzag              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-03       | 1        |
| Euro/ Gehe               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03       | 1        |
| Euro/ Gehe               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 2        |
| Euro/ Gehe               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Euro/ Jenne              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Euro/Alliance Healthcare | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 150523-01        | 1        |
| euro/Gehe                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04       | 1        |
| Euro/Gehe                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02       | 1        |
| Euro/Phoenix             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 3        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101010-01     | 1        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01       | 1        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 1        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03       | 1        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210103401        | 1        |
| Euro/Phönix              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03       | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03       | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Euro                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-01       | 2        |
| Europ Ots Pharma         | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-01       | 1        |
| EuroPharm                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Europharm                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 4        |
| EuroPharm                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-B01-316805 | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11H18-N01        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 11L09-N09        | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02       | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12c05-N02        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12C05-N02        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12E14-N04        | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12H09-N08        | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13218-B11        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13F07N06         | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13F07-N06        | 7        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13L18-B11-286901 | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14/20-B05        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1420-b05-303     | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14B12-B03-292214 | 9        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14e13-b06-294973 | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14e13-b06-294975 | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14E13-B06-294975 | 5        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J07-B04-299433 | 4        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J07-B04-299434 | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J20-b05        | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J20-B05-303131 | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14j20-b05-303133 | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J20-B05-303133 | 2        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-b01-315828 | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-B01316805  | 1        |
| Fagron                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-B01-316805 | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-01        | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1517-801          | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1517-B01          | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215311          | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299513          | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299516          | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15I17-B01-315828  | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15I17-b01-316805  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15I17-B01-316805  | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 161201501         | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 3        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03        | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 168020-0001       | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03         | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-319230  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16c09b03322144    | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-322144  | 4        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16c09-b03-322145  | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-322145  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16J24-B15-329421  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17A16-B07         | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17A16-B07-331959  | 4        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17A16B07333010    | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17A16-B07-333010  | 4        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17G10-B08-342287  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17G10-B08-346659  | 3        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17G10-B08-346659  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01        | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02        | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03        | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03         | 5        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03_355046  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-347316  | 5        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-348590  | 3        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-348748  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-352117  | 4        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-353035  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-354288  | 5        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-355046  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B03-355381  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18B23-B04-348590  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02        | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19E22-B01-1914608 | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19E22-B01-191467  | 5        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19E22-B01-191468  | 9        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19J16-B02         | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19J16-B02-196983  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19j16-b02-196985  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19J16-B02-196993  | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19J16-B02-196983  | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20A31-B06         | 2        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20A31-B06-196986  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20A31-B06-2005105 | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20A31-B06-200515  | 6        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18B02          | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02         | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20c18-b02-196984  | 1        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02-196984  | 9        |
| Fagron    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20E28-B04-201210  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|------------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20e28-b04-201268  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20E28-B04-201302  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20E28-B04-201702  | 2        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20E28-B04-2017021 | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21/17-B03-216798  | 2        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21/17-B03-216827  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 218I-01775        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21A12-B04-203052  | 2        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21C05-B05-210126  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21I17-B03         | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21I17-B03-213769  | 4        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21I17-B03-216798  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21I17-B03         | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22C15-B16         | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22C15-B16-218866  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22C15-B16-220955  | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 4612Q-01775       | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 812-16001         | 3        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 8F26-N07          | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 9B3M1L2Fo118      | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 9E08-N03          | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | B01-1914608       | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | B02-1969803       | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | B02-1969804       | 3        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | B04-2030502       | 2        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/116023        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/116037        | 2        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/117022        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/117049        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/118024        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/119022        | 1        |
| Fagron                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH-721013        | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15/17-B01-316805  | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-322144  | 2        |
| Fargon                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02-196948  | 1        |
| fargon                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 720005            | 1        |
| Fiebig 04.7.13 EK 4,54 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12135511          | 1        |
| Fiebig                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01        | 1        |
| Fiebig                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01        | 1        |
| Fiebig                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20C18-B02-196984  | 1        |
| Finze                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-01        | 1        |
| Frago/Noweda           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 6108-05-0         | 1        |
| Gatt-Koller            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1801084           | 1        |
| Gehe amax              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292308          | 1        |
| Gehe amax              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103          | 1        |
| Gehe/EuRho             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02        | 1        |
| Gehe/Euro              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1190313           | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02        | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12C05-N02         | 2        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01        | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101002         | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215304          | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299513          | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299516          | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02        | 1        |
| GEHE                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02        | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| GEHE                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01        | 1        |
| Gehe                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|-------------|----------|
| GEHE                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222207    | 1        |
| GEHE                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222214    | 1        |
| GEHE                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292312    | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904    | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01  | 2        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02  | 2        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002   | 2        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350007   | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2211019-01  | 4        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/116023  | 1        |
| Gehe                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/719007  | 1        |
| Geibo/EuRho             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1515023-01  | 1        |
| Geibo/Euro 29.8.        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02  | 1        |
| GMP Konform             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20A31-B06   | 1        |
| Hänseler                | Lidocainhydrochlorid-Mono... |             | 3        |
| Hedinger/Ebert          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118807    | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505006 | 1        |
| Jenne                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02  | 1        |
| Jenne                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04  | 1        |
| Jenne                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02  | 1        |
| Kehr/EuRho              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03  | 1        |
| Kehr                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02  | 1        |
| Kehr                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01  | 1        |
| Kehr                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02  | 1        |
| Kehr                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03  | 1        |
| Klenk                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01  | 2        |
| kögl                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1803832     | 1        |
| Konduskar/Phönix        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03  | 1        |
| Krieger                 | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-04  | 1        |
| L10                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01  | 1        |
| L10                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03  | 1        |
| L12                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-02  | 1        |
| L12                     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01  | 2        |
| Lamotte/Noweda          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1622207     | 1        |
| Mahendra Chem./ Phön... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01  | 1        |
| Mahendra Chem./Noweda   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023     | 1        |
| Mahendra Chem.          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01  | 1        |
| Merck                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | K52817248   | 1        |
| Moehns BCN, S.L.        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350002   | 1        |
| Moehs / Ebert           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215201    | 1        |
| Moehs / Gehe            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292313    | 1        |
| Moehs Catalana, S.L...  | Lidocainhydrochlorid-Mono... |             | 1        |
| Noweda 04.12.2019       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 907012-01   | 1        |
| Noweda 23.10.2019       | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03  | 1        |
| Noweda/Eurho 18,01,2... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03  | 1        |
| Noweda/EuRo             | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1108017-02  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 141101002   | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02  | 1        |
| Noweda                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-05  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222207         | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222214         | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204804         | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292304         | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1812015-04       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904         | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012_02       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1913500010       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 191350007        | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451004      | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451008      | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 2        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-02       | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 22102601         | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2273185          | 1        |
| Noweda                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 4914889          | 1        |
| Noweda_31.07.2019         | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 1        |
| Otto G. Apotec            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 1        |
| Otto Geilenkirchen Aachen | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004307001      | 1        |
| Parthe Apotheke           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 192/20           | 1        |
| Ph.Eur.10.0/Gehe          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Phoenix 03.12.2018        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01       | 1        |
| PHOENIX 17.06.2014        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-01       | 1        |
| PHOENIX 26.02.2014        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118814         | 1        |
| PHOENIX am 12.02.2014     | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-02       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-02       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16C09-B03-322144 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 3        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-03       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 3        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19e22-b01-191467 | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 200122101        | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 200562306        | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 1        |
| Phoenix                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 3238             | 1        |
| Phönix Gotha              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-02       | 1        |
| Phönix/apo ident          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01       | 1        |
| Phönix/EuRo               | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03       | 1        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-03       | 1        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 12176103         | 1        |
| phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1505023-03       | 1        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01       | 2        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-01       | 2        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1612015-03       | 2        |
| phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 16222207         | 2        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 1        |
| Phönix                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179904         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-01       | 6        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 4        |
| PHÖNIX                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-02       | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 190701203        | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03       | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 20004451002      | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21002505007      | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 3        |
| Phönix                  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | B02-1969804      | 1        |
| Rondell Apotheke        | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215308         | 1        |
| sana                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-02       | 1        |
| Sana                    | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-03       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1202035-01       | 3        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 13118807         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1403025-01       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1411010-01       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 14J07-B04-299434 | 2        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 150502302        | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215309         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15215312         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 15299513         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17204804         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292307         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 17292313         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-02       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179911         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 18179914         | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 19135103         | 5        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Sanacorp                | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201023-02       | 1        |
| siehe Protokoll         | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01       | 1        |
| Swati / Noweda          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01       | 1        |
| Swati /Nowreda          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-03       | 1        |
| Swati Spentose Priva... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1808031-01       | 1        |
| swati spentose priva... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 210103401        | 1        |
| Swati Spentose Priva... | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1907012-04       | 1        |
| Swati Spentose Private  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-01       | 1        |
| Swati Spentose Private  | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2101034-02       | 1        |
| Swati/Noweda            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/116007       | 1        |
| SWATI/Noweda            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH719007        | 1        |
| SWATI/Phoenix           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/719007       | 6        |
| SWATI/Phoenix           | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/720023       | 3        |
| Swati/Phönix            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 21A12-B04-203052 | 1        |
| SWATI/Phönix            | Lidocainhydrochlorid-Mono... | LDH/719007       | 1        |
| Swati/Sanacorp          | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 2201026-01       | 1        |
| Swati                   | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-01       | 1        |
| Symbiotica              | Lidocainhydrochlorid-Mono... | 1606024-02       | 1        |

- 218 790 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 849 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 580             | 0              | 173 663         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3364            | 8              | 218 790         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9655 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7628 % (> 99,6738 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20882     | 20882              | 0,00                      | 192,42                          |
| 21613     | 23807              | 8,65                      | 188,06                          |
| 21770     | 21770              | 0,00                      | 198,08                          |
| 23807     | 23807              | 0,00                      | 193,66                          |
| 24776     | 24776              | 0,00                      | 201,73                          |
| 25446     | 21770              | 11,50                     | 203,90                          |
| 26028     | 26028              | 0,00                      | 210,73                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Lithiumorotat-Monohydrat</b>                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21055-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Lithiumorotat-Monohydrat | 8     | 6     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Glucose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 98,40                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2009002          | 25404     | 40       | 20201020*  |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2102007          | 25523     | 40       | 20210222*  |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2210011          | 26431     | 40       | 20221107*  |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2210011          | 26431SI   | 20       | 20221107*  |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 13J04-N01        | 21055     | 40       | 1405616    |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 13I09-B04-290311 | 21688     | 60       | 20130927   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 15F25-B01-315219 | 22502     | 40       | 20150716   |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 18K21-B01-363417 | 25063     | 40       | 20181231   |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 22B26-B12-227899 | 26541     | 40       | 20220608   |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 22B26-B12-227899 | 26541SI   | 20       | 20220608   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2002030          | 25146     | 40       |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2110013          | 25882     | 50       |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2311026          | 26994     | 40       |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2311003          | 26995     | 40       |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 16D15-B08-321402 | 23269     | 40       |
| Fagron    | Lithiumorotat-Monohydrat | 18A19-B12-347442 | 24111     | 40       |
| Euro OTC  | Lithiumorotat-Monohydrat | 2110013          | 25882SI   | 10       |

- 173 983 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz                 | Charge    | Spektren |
|----------------|--------------------------|-----------|----------|
| Fagron         | Lithiumorotat-Monohydrat | 13J04-N01 | 1        |
| Pfannenschmidt | Lithiumorotat-Monohydrat | ORL00212  | 1        |

- 222 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lithiumorotat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 260             | 0              | 173 983         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 222 160         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9003 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21055     | 21055              | 0,00                      | 190,52                          |
| 21688     | 21055              | 5,81                      | 188,29                          |
| 22502     | 21055              | 8,55                      | 189,60                          |
| 25063     | 25523              | 5,52                      | 188,91                          |
| 25404     | 25404              | 0,00                      | 185,61                          |
| 25523     | 25523              | 0,00                      | 186,53                          |
| 26431     | 26431              | 0,00                      | 190,62                          |
| 26541     | 25404              | 6,40                      | 187,90                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lysinhydrochlorid**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20385-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; L-Lysinhydrochlorid; Lysini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Lysinhydrochlorid       | 8     | 9     | 8     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Argininhydrochlorid  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ornithinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Levocarnitin | 96,28                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1611021 | 22865     | 40       | 20161202*  |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1708009 | 23698     | 40       | 20170922*  |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1805030 | 24123     | 40       | 20180611*  |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2003009 | 25128     | 40       | 20200403*  |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2010008 | 25459     | 40       | 20201124*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2105002          | 25675     | 40       | 20210527*          |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 15B09-B06-304170 | 21963     | 60       | 20150220           |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 14H20-B03-301894 | 21983     | 60       | AR-16-FG-005856-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1603011          | 22527     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1902008          | 24622     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1907038          | 24809     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2006008          | 25352     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2205013          | 26197     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2302003          | 26657     | 40       |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 12B14-N08        | 20735     | 40       |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 22J11-B06        | 26448     | 40       |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 23E18-B02-231717 | 26821     | 40       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2205013          | 26197SI   | 20       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2302003          | 26657SI   | 20       |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 23E18-B02-231717 | 26821SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 823 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1708009-01       | 2        |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1805030-01       | 1        |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 1907038-01       | 1        |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2006008-01       | 11       |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2105002-02       | 2        |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | 2205013-01       | 2        |
| Euro OTC  | Lysinhydrochlorid | gjjhgjhkj        | 1        |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 14H20-B03-301894 | 1        |
| Fagron    | Lysinhydrochlorid | 21H23-B03-213624 | 1        |

- 222 140 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 301 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lysinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 380             | 40             | 173 823         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 22              | 0              | 222 140         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 90,4762 % (> 89,7619 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 72,7273 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 21963            | 21983                     | 6,70                             | 202,24                                 |
| 21983            | 21983                     | 0,00                             | 202,41                                 |
| 22865            | 22865                     | 0,00                             | 197,43                                 |
| 23698            | 23698                     | 0,00                             | 201,20                                 |
| 24123            | 24123                     | 0,00                             | 198,67                                 |
| 25128            | 25128                     | 0,00                             | 203,68                                 |
| 25459            | 25459                     | 0,00                             | 193,54                                 |
| 25675            | 25675                     | 0,00                             | 143,26                                 |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 1500**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20112-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

### Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyäthylenglycolum 1500

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Macrogol 1500           | 7     | 6     | 40    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Lauromacrogol 400 | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Macrogol 4000     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Macrogol 4000 | 36,89                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Macrogol 1500 | 12324607    | 20977     | 40       | 1403323    |
| Caelo     | Macrogol 1500 | 17120001    | 23241     | 40       | 20170519   |
| Caelo     | Macrogol 1500 | 171200      | 23291     | 40       | 20170519*  |
| Caelo     | Macrogol 1500 | 21003420001 | 25988     | 40       | 20220103   |
| Caelo     | Macrogol 1500 | 21003420001 | 25988SI   | 30       | 20220103   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1508002 | 21948     | 60       | 20150810*  |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1604005 | 22544     | 40       | 20160512*  |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 2009003 | 25302     | 40       | 20200916*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 801 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Macrogol 1500 | 172221  | 23625     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 1500 | 182290  | 24350     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1705004 | 23423     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1705036 | 23440     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1711032 | 23898     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 1500 | 1806015 | 24147     | 40       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 79 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrolog 1500*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz      | Charge      | Spektren |
|-------------------------|---------------|-------------|----------|
| ACM / Herba             | Macrolog 1500 | KN-0826/10  | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 10105901    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 11071309    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 12109409    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 13140901    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 13140902    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 13140906    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 14072409    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 14072412    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 15120007    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 1513101     | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 15413101    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 15413104    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 15413105    | 5        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 15413111    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 16138407    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 17120001    | 3        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 17120002    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 17120009    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 17120011    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 17120012    | 3        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18045703    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 1812905     | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18129503    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18129505    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18129506    | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18229002    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 18229004    | 2        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 192333501   | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 19233501    | 3        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 20000729002 | 1        |
| Caelo                   | Macrolog 1500 | 20000729005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Macrolog 1500 | 21003420001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Macrolog 1500 | 19233501    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Macrolog 1500 | 19233502    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Macrolog 1500 | 21001042002 | 2        |
| Euro OTC                | Macrolog 1500 | 1103017-02  | 4        |
| Euro OTC                | Macrolog 1500 | 1206005-01  | 5        |
| Euro OTC                | Macrolog 1500 | 1304023-01  | 7        |
| Euro OTC                | Macrolog 1500 | 1406004-01  | 2        |
| Euro OTC                | Macrolog 1500 | 1503026-01  | 4        |
| Gehe                    | Macrolog 1500 | 14072409    | 1        |
| Krieger                 | Macrolog 1500 | 1712002     | 1        |
| phoenix                 | Macrolog 1500 | 18229004    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------|----------|----------|
| Phönix    | Macrogol 1500 | 14072402 | 1        |

- 222 083 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 267 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 1500* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 330             | 0              | 148 801         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 79              | 0              | 222 083         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 92,4051 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20977     | 20977              | 0,00                      | 65,22                           |
| 21948     | 21948              | 0,00                      | 87,89                           |
| 22544     | 22544              | 0,00                      | 118,06                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23241     | 23291                  | 10,85                        | 56,51                              |
| 23291     | 23291                  | 0,00                         | 56,80                              |
| 25302     | 25302                  | 0,00                         | 68,14                              |
| 25988     | 23291                  | 6,40                         | 54,77                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Macrogol 4000**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20690-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyäthylenglycolum 4000

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von Macrogol 6000: Macrogol 4000 kann nicht sicher gegen Macrogol 6000 abgegrenzt werden, dieses ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Macrogol 4000           | 15    | 30    | 554   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Lauromacrogol 400              | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Macrogol 1500                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Macrogolglycerolhydroxystearat | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz              |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Macrogol 1500 | 35,78                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Macrogol 4000 | 12074116 | 20690     | 40       | 1401164    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Macrogol 4000 | 12318019         | 20975     | 40       | 1403322            |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 12361502         | 21065     | 40       | 20130107           |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 13356616         | 21357     | 40       | 20131107           |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1507004          | 21841     | 60       | 0000010550         |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1508031          | 21903     | 60       | 20150914*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1605012          | 22567     | 40       | 20160606*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1605025          | 22570     | 40       | 20160603*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1702003          | 23174     | 40       | 20170301*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1711016          | 23902     | 40       | 20171214*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2009016          | 25414     | 40       | 20200928*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2104009          | 25713     | 50       | 20210624*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2207019          | 26262     | 40       | 20220728*          |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2207019          | 26262SI   | 20       | 20220728*          |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 15B13-B04-305461 | 21886     | 60       | AR-16-FG-004020-01 |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 16F10-B04-325645 | 23021     | 40       | 20160822           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 690 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 15 verschiedenen Chargen.
- 148 441 Spektren aus insgesamt 2734 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1250 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Macrogol 4000 | 11172433         | 20692     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170686           | 23280     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 171190           | 23282     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 172081           | 23657     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 173039           | 23825     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 181974           | 24227     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 182154           | 24229     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 182448           | 24352     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 183153           | 24360     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 190093           | 24564     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 191756           | 24743     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 21001852005      | 26317     | 30       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 22003823         | 26477     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 22003814         | 26496     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 23000401         | 26691     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1609018          | 22791     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1701007          | 22983     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1705019          | 23433     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1707026          | 23537     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1804001          | 24089     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1803029          | 24094     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1810003          | 24339     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1902009          | 24463     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1907002          | 24798     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 1911027          | 25073     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2007005          | 25326     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2109002          | 25820     | 50       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2207018          | 26276     | 40       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2211018          | 26524     | 40       |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 22A15-B06-216742 | 26071     | 40       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 21001852005      | 26317SI   | 20       |
| Euro OTC  | Macrogol 4000 | 2207018          | 26276SI   | 20       |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 22A15-B06-216742 | 26071SI   | 10       |

- 172 993 Spektren aus insgesamt 3437 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2171 Spektren von 540 *Apo-Ident*-Kunden aus 562 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 554 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------|-------------|----------|
|           | Macrogol 4000 | 22001929004 | 1        |
|           | Macrogol 4000 | 22003814008 | 1        |
|           | Macrogol 4000 | 22003814011 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz      | Charge           | Spektren |
|--------------------------|---------------|------------------|----------|
|                          | Macrogol 4000 | 22003823005      | 3        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004211004      | 2        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004211006      | 1        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004212003      | 3        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004213003      | 2        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004213004      | 2        |
|                          | Macrogol 4000 | 22004213005      | 3        |
|                          | Macrogol 4000 | 23001960008      | 2        |
|                          | Macrogol 4000 | 23C16-B18-229946 | 1        |
| ACM                      | Macrogol 4000 | KNC0366J15       | 2        |
| AHC                      | Macrogol 4000 | 19000679007      | 1        |
| AHD/Caesar & Loretz GmbH | Macrogol 4000 | 21001852005      | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 11H11-B05340782  | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 14L12-B06-301991 | 2        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 15G15B07-313592  | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 16K25-B02-330527 | 3        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 17208106         | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 17E02-B03        | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 17E02-B03-335507 | 3        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 17K06-B05        | 2        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 17K06-B05-345076 | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 18G30-B01        | 2        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 18G30-B01-352394 | 2        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 19000679005      | 1        |
| AHD                      | Macrogol 4000 | 20001517005      | 1        |
| Alliance Healthcare      | Macrogol 4000 | 12361512         | 2        |
| Alliance                 | Macrogol 4000 | 18215403         | 1        |
| Alliance                 | Macrogol 4000 | 2109002-01       | 2        |
| alliance                 | Macrogol 4000 | 23001960009      | 1        |
| ANZAG 15.05.2014         | Macrogol 4000 | 13356616         | 1        |
| Anzag                    | Macrogol 4000 | 17068603         | 1        |
| Audor Pharma             | Macrogol 4000 | 2207018-01       | 2        |
| Bombastus                | Macrogol 4000 | 13136016         | 1        |
| caedo                    | Macrogol 4000 | 17303902         | 2        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 |                  | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1(20001517003)   | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1(20003397010)   | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1010023-02       | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1030517          | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 11172303         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1131117/16358107 | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1172404          | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1180513          | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1200617/16368105 | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12074102         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12074109         | 3        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12074114         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12074116         | 3        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12149108         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12149113         | 2        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12318011         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12318019         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12318027         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1234             | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12345            | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 1234Test         | 1        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12361502         | 3        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12361506         | 3        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12361512         | 2        |
| Caelo                    | Macrogol 4000 | 12361513         | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Macrolog 4000   | 12361518         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 123test          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 123Test          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 1260917/16358105 | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13081501         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13136001         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13136003         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13136009         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13136010         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13136011         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 1316003          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13335102         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13335106         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13335107         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13335120         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356601         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356602         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356609         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356611         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356616         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356617         | 6               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 13356621         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 1401708          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14061705         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14061707         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14061708         | 9               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14061713         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180503         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180504         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180508         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180511         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180520         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180522         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180524         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14180525         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14196007         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14196013         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14196017         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 143526           | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352606         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352607         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352608         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352611         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352613         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352614         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14352618         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 14J03-B07-304700 | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 1508031-02       | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15159502         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15159504         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15159514         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15159515         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15159516         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 1517003          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15225001         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15225003         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15225013         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15335001         | 10              |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15335002         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 15335003         | 6               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15335004         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15335007         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 1535004          | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15376503         | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15376515         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15376518         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15376519         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15406301         | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15406302         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15406303         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 15406306         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16023903         | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16023904         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16023905         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16023907         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 160912M          | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 161017M/15406304 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 161202M/16152004 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16152001         | 16       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16152002         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16152003         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16267305         | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16267307         | 16       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16267308         | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16267308/170227M | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16267311         | 6        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16308902         | 11       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16308904         | 7        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16308905         | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16308907         | 13       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16308908         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16358101         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16358106         | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16358107         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 16358107/1111217 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170105M16152004  | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170324M/16267308 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17035603         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17035604         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17035606         | 13       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17035607         | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17035608         | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170504M/16308906 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170529M/16267308 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170612M/17035603 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17068603         | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170710M/17035603 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170817M/17035603 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 170928M/17119002 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 171103M/17119002 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17119001         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17119005         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 171211M/17119003 | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17185601         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 1720103          | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17208103         | 13       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17208104         | 24       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17208105         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 17208106         | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 1720813          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17303901         | 18              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17303902         | 9               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17303903         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17303905         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17337901         | 6               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17337902/1250418 | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17337902/1300518 | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17337902/2190218 | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 17337906         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 177337906        | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106101         | 2               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106103         | 5               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106104         | 6               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106105         | 34              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106106         | 9               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106109         | 5               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18106110         | 4               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18215403         | 4               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18215404         | 5               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18215405         | 2               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18244802         | 18              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18244803         | 11              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18244805         | 14              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18244806         | 4               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18244809         | 2               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315301         | 17              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315302         | 11              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315303         | 13              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315304         | 6               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315305         | 8               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18315307         | 20              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 18K01-B01-356808 | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 190000679004     | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000379004      | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 1900067007       | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 190006790006     | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000679004      | 8               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000679005      | 10              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000679006      | 10              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000679007      | 24              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19000679009      | 5               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 1900067909       | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 1900679005       | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009302         | 4               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009303         | 5               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009305         | 6               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009308         | 3               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009312         | 2               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009313         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19009314         | 3               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 190908001        | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19090801         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19090804         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 190920           | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19142401         | 19              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19142402         | 9               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19142403         | 20              |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19142404         | 4               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19142407         | 1               |
| Caelo            | Macrogol 4000   | 19175603         | 6               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz      | Charge         | Spektren |
|-----------|---------------|----------------|----------|
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19175604       | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19175605       | 6        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19175606       | 16       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19175607       | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 192227702      | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 192277002      | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19227701       | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19227702       | 23       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19227703       | 7        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19227704       | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 19227705       | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 2(20003397010) | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 200002443005   | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 200003397002   | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 200003397005   | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 200003397013   | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 200003882003   | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001303003    | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001303007    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 2000151003     | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517001    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517002    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517003    | 23       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517004    | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517005    | 8        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517006    | 15       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517008    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20001517009    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443003    | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443004    | 13       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443005    | 7        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443006    | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443007    | 10       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443008    | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443009    | 7        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002443010    | 22       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002446004    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20002494004    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397002    | 23       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397003    | 3        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397004    | 14       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397005    | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397007    | 15       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397009    | 9        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397010    | 11       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397011    | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397012    | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397013    | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397014    | 7        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003397104    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003827001    | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003827006    | 4        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003827011    | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003882001    | 6        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003882002    | 16       |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003882003    | 5        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 20003882005    | 2        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 2000397004     | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 2000397014     | 1        |
| Caelo     | Macrogol 4000 | 2001517003     | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Macrolog 4000   | 200691307           | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001520001         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 2100152006          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001845001         | 7               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001845002         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001846001         | 6               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001850001         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001850003         | 13              |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001850005         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001850007         | 7               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001852005         | 9               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001852006         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001852007         | 6               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21001852008         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003792002         | 10              |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003792003         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003792004         | 6               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003792005         | 6               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003792006         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 21003795003         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 210037992003        | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 210906(2101845001)  | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 210923(20003397010) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 211019(21001846001) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 211124(21001850005) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 211215(21001850005) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001201001         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587004         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587005         | 9               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587006         | 4               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587007         | 14              |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587010         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587013         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587014         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22001587015         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814005         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814006         | 3               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814007         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814008         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814009         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814011         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22003814012         | 5               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 2200421003          | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22004211001         | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22004211002         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22004211006         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22004213004         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220117              | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220210(21001845001) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220210(21001852006) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220315(21003792002) | 2               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220412(21003792002) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220428(21003792002) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220516(21003792005) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220519(21003792005) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220804(22001587007) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 220905(22001587014) | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 22A15-B06           | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 23001960008         | 1               |
| Caelo            | Macrolog 4000   | 23061505            | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge         | Spektren |
|---------------------------|---------------|----------------|----------|
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 28111706       | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 3(20003397010) | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 30041803       | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 39393137       | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 3940608        | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 4123585        | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 5041701        | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 5406301        | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 9061805        | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | 90908          | 1        |
| Caelo                     | Macrogol 4000 | IntCh217002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21003792003    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 22003814007    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20001517003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 18315307       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19000679007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19175606       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 18315307       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19142401       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Macrogol 4000 | 19009302       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19000679007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20003882002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21001845001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21001852005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 19009302       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 20003397002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 20003397007    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 20003397009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 22001587010    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Macrogol 4000 | 22004211006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19000679005    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19227703       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20003397010    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 22001587014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Macrogol 4000 | 19000679007    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20001517003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20003397002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 18244802       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Macrogol 4000 | 19000679004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 19142401       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 20001303003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 20001517003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 20003397003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Macrogol 4000 | 20003882001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 20003882005    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 21001845001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 21003792005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 21003795003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 22001587004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Macrogol 4000 | 22003814014    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20003882005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 19000679004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20002443008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21001845001    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21001852005    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21003792002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 22001587007    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 18315307       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 20003397012    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrogol 4000 | 21001846001    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 21001850005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 21001852005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/PH   | Macrologol 4000 | 19000679007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 20002443008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Macrologol 4000 | 20003397011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 19090804      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 20003397011   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 20003882005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 22001587007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 21001852006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 21003792005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Macrologol 4000 | 20002443010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 18106105      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 20003397002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 20003397012   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Macrologol 4000 | 22003814011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 14180520      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 17337911      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18106105      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18244802      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18244803      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18244806      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18315301      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18315302      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18315303      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 18315307      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19000679004   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19000679006   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19000679007   | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19009302      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19009303      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19009305      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19009308      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19009313      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19142401      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19142402      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19142407      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19175605      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19175606      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19175607      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 192277002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19227702      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 19227703      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20001517003   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20001517006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20001517009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002443004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002443005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002443007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002443008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002443010   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20002494004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397002   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397007   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397012   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397013   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Macrologol 4000 | 20003397014   | 8               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                | Substanz      | Charge              | Spektren |
|--------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 20003882001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 20003882002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001845002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001846001         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001850005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001850007         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001852005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001852006         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001852007         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21001852008         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21003792002         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21003792004         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 21003792005         | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22001587004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22001587005         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22001587006         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22001587007         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22003814007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22003814008         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22003814009         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | 22003814013         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Macrogol 4000 | F16-3740901         | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...  | Macrogol 4000 | 19000679007         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ ...  | Macrogol 4000 | 17068603            | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Macrogol 4000 | 14196017            | 1        |
| Calo, Hilden/ Phönix     | Macrogol 4000 | 19142401            | 1        |
| calo                     | Macrogol 4000 | 17303902            | 1        |
| Cealo / Anzag            | Macrogol 4000 | 211020(21001846001) | 1        |
| Cealo / Anzag            | Macrogol 4000 | 211115(21001846001) | 1        |
| Cealo / Anzag            | Macrogol 4000 | 211217(21001850005) | 1        |
| Cealo/Anzag              | Macrogol 4000 | 21001850005         | 1        |
| Cealo/Gehe               | Macrogol 4000 | 16023907            | 1        |
| Cealo/Jenne              | Macrogol 4000 | 220125(21001852006) | 1        |
| DIV GH                   | Macrogol 4000 | 13/12               | 1        |
| EuRho                    | Macrogol 4000 | 1206009-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1005011-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1202040-02          | 2        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 130502002           | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1305020-02          | 4        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 140701001           | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1507004-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1508031-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1508031-02          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 15159515            | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1705019-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1707026-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1711016-01          | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 17303905            | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1808003-01          | 4        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1808003-02          | 5        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 180803-02           | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1810003-01          | 2        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 18315307            | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1902009-01          | 4        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 1911027-01          | 12       |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 2007005-01          | 5        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 2009016-01          | 4        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 210400901           | 1        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 2104009-01          | 2        |
| Euro OTC                 | Macrogol 4000 | 22/28               | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Macrologol 4000 | 2207018-01        | 4               |
| Euro OTC         | Macrologol 4000 | 2211018-01        | 4               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 7022014C          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 10022015A         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 10022015B         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 1112M-02103       | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 123Test           | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 12F13-N01         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 12F29-N01         | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 12F29-N01         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 12I20-n03         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 12L10-N06         | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13356608          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13A10-N01         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13B20N01          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13B20-N01         | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13E22-N03         | 6               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13F12N09          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13F12-N09         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13G19-N08         | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13G19-N14         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13I17-N03         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13I30-N03         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13L30-B31         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 13I30-N03         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14A03B01          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14A03-B01-289602  | 3               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14A03-B01-289605  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14D14-B06         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14D14-B06-293453  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14G15-B07-295632  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14G21-B04-296899  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14J03-B07300840   | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14J03-B07-300840  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14K03-_b07-300522 | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14K03-B07-300522  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 14L12-B06         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15/29-B01-318038  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15092014A         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15376510          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15A08-B03-302761  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15A08B03302762    | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15A08-B03-302762  | 3               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15b03-b08-304701  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15B13-B04-305461  | 3               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15G15-B07         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15G15-B07-313592  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15H10-B04-314037  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15H10-B04-31407   | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 15I29-B01-318038  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 160514a           | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16102013A         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16152002          | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16A20-B15-320060  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16a20-b15-320652  | 8               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16A20-B15-320652  | 6               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16F10-B04-324270  | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 16K25-B02-330527  | 2               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 17012014A         | 1               |
| Fagron           | Macrologol 4000 | 17E02-B03-335507  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17E02-B03-335526  | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17H11-B05-39499   | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17I11-B01-341774  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17K06-B05-345076  | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17K06-B05345096   | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 17K06-B05-345096  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 1803029-01        | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18082014C         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18D10-B04-349676  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18G30-B01         | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18G30-B01-345096  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18K01-B01         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 18K01-B01-355299  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19142403          | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19B06-B04         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19B06-B04-359646  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19B06-B04-359656  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19G17-B03-363522  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19H08-B03-364385  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19H28-F07         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19H28-F07-3643908 | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19H28-F07-364398  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19H28-f07-364388  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19J28-F03         | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 19J28-F03-366720  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20/46             | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20002443007       | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20092014A         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20122013C         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 2022015A          | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20803-F03-369765  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03         | 4        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03-369410  | 7        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03-369411  | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03-369424  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03-369426  | 4        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20B03-F03-369765  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20E19-F01         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20E19-F01-3718706 | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20E19-F01-371876  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20E19-F01-371877  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20-E19-F01-371877 | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20E19-F01-371878  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20H21-F16         | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20H21-F16-374092  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20H21-F16-374094  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20K16-F05         | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20K16-F05-376031  | 3        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 20K16-F05-376034  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21/37             | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21052015A         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 2122013a          | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 2122013b          | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21B23-F01         | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21B23-F01-377361  | 2        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21E8-B05-216626   | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 21K08-B09-213154  | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 22062015A         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 22122014A         | 1        |
| Fagron    | Macrogol 4000 | 2215I-02103       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>  | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A15_B06_216742 | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A15-B06        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A15-B06-216677 | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A15-B06-216742 | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A15-B06-220791 | 5               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A25-B03-221082 | 3               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A25B03-221660  | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A25-B03-221660 | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22A25-B03-224251 | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22G05-B01-221487 | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22G05-B01-223076 | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22G05-B01-224252 | 6               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 22L07-B02-225861 | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 25082014A        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 25322-68-3       | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 26052014A        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 26082013A        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 28052014B        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 280913C          | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 2818A-02103      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 290714c          | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 20B03-F03        | 2               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 30092014B        | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 3032014B         | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 30B03            | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 3114I-02103      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 3217M-02103      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 505201C          | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 701014           | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 701014-0006      | 3               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 701014-0014      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 8012015A         | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 8062015B         | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 8062015C         | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | 914I-02103       | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | F03-3667200      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | F07-3643808      | 1               |
| Fagron            | Macrologol 4000 | F16-3740901      | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 13356601         | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 14180506         | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 15159514         | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 16152001         | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 16308907         | 1               |
| Fiebig            | Macrologol 4000 | 17035607         | 1               |
| Finteler Apotheke | Macrologol 4000 | 16308907         | 2               |
| Finteler Apotheke | Macrologol 4000 | 17035607         | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 1420/04152915    | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 1420/04153415    | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 1802391          | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 1804126          | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 2792/07153315    | 1               |
| Gatt-Koller       | Macrologol 4000 | 4643/01170417    | 2               |
| Gehe / EuRho      | Macrologol 4000 | 1803029-01       | 1               |
| GEHE 14.04.2014   | Macrologol 4000 | 13356608         | 2               |
| Gehe              | Macrologol 4000 | 14K03-B07-300522 | 1               |
| Gehe              | Macrologol 4000 | 15159514         | 3               |
| Gehe              | Macrologol 4000 | 16267307         | 1               |
| Gehe              | Macrologol 4000 | 16308907         | 1               |
| Gehe              | Macrologol 4000 | 17208104         | 1               |
| GEHE              | Macrologol 4000 | 18106109         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                | Substanz      | Charge           | Spektren |
|--------------------------|---------------|------------------|----------|
| Gehe                     | Macrogol 4000 | 19009303         | 1        |
| Gehe                     | Macrogol 4000 | 19142401         | 1        |
| Gehe                     | Macrogol 4000 | 19175607         | 1        |
| Gehe                     | Macrogol 4000 | 20001517003      | 2        |
| Gehe                     | Macrogol 4000 | 21003795003      | 1        |
| gehe                     | Macrogol 4000 | 22004213005      | 1        |
| Gepepharm/ Gehe          | Macrogol 4000 | 1508031-02       | 1        |
| Gutenberg-Apotheke       | Macrogol 4000 | 13356609         | 1        |
| Hedinger                 | Macrogol 4000 | 13G19-N08        | 1        |
| Henry Lamotte Oils GMBH  | Macrogol 4000 | 16267308/170127M | 1        |
| Henry Lamotte/AHD        | Macrogol 4000 | 17303901         | 1        |
| Henry Lamotte            | Macrogol 4000 | 1213test         | 1        |
| Kehr                     | Macrogol 4000 | 16308907         | 1        |
| Kehr                     | Macrogol 4000 | 18106105         | 1        |
| Kehr                     | Macrogol 4000 | 22003823005      | 1        |
| KÖGL                     | Macrogol 4000 | 1900232          | 1        |
| Macgol 4000              | Macrogol 4000 | 16267308         | 2        |
| Macgol 4000              | Macrogol 4000 | 16F10-B04        | 1        |
| Nachprüfung              | Macrogol 4000 | 14A03-B01-289605 | 1        |
| Nachtestung-Verlängerung | Macrogol 4000 | 17/17            | 1        |
| Noveda                   | Macrogol 4000 | 18315307         | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 12361502         | 2        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 12361512         | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 13136003         | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 17303902         | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 17E02-B03-335526 | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 18106109         | 2        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 18315303         | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 19H08-B03-364385 | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 20001517003      | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 20003397004      | 3        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 20003397010      | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 20003397013      | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 21001850003      | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 22001587007      | 3        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 22003814013      | 2        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 2200421001       | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 22004211002      | 2        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 22004212003      | 3        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 22A15B06216742   | 1        |
| Noweda                   | Macrogol 4000 | 23001960009      | 1        |
| Phoenix                  | Macrogol 4000 | 12258901         | 1        |
| Phoenix                  | Macrogol 4000 | 16023905         | 1        |
| Phoenix                  | Macrogol 4000 | 18315307         | 2        |
| Phoenix                  | Macrogol 4000 | 19175606         | 1        |
| Phoenix                  | Macrogol 4000 | 20003397002      | 1        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 1202040-02       | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 1502031-02       | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 1535007          | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 15406302         | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 16023904         | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 1605012-01       | 1        |
| phönix                   | Macrogol 4000 | 1701007-01       | 3        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 1707026-01       | 1        |
| PHÖNIX                   | Macrogol 4000 | 19000679007      | 1        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 19142401         | 1        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 19142403         | 4        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 20002443004      | 1        |
| Phönix                   | Macrogol 4000 | 20002443009      | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge      | Spektren |
|-------------------------|---------------|-------------|----------|
| PHÖNIX                  | Macrogol 4000 | 20003397002 | 1        |
| Phönix                  | Macrogol 4000 | 20003827011 | 1        |
| Rondell Apotheke        | Macrogol 4000 | 16023905    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 14061707    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 15376520    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 17208104    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 17303901    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 18244802    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 19000679007 | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 19142401    | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 20002443004 | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 20003397011 | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 20003397014 | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 21003792004 | 1        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | 2707018-01  | 2        |
| Sanacorp                | Macrogol 4000 | F03-3694101 | 1        |
| VDL                     | Macrogol 4000 | 16308906    | 1        |
| WE:Sanacorp 19.10.20... | Macrogol 4000 | 15406301    | 2        |

- 219 991 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 754 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 4000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 690             | 0              | 148 441         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1250            | 0              | 172 813         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2167            | 4              | 219 988         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1304 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5200 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | 99,8158 % (> 99,6776 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20690     | 20690              | 0,00                      | 62,41                           |
| 20975     | 20975              | 0,00                      | 80,70                           |
| 21065     | 21886              | 13,62                     | 66,15                           |
| 21357     | 21886              | 7,31                      | 59,96                           |
| 21841     | 21841              | 0,00                      | 69,21                           |
| 21886     | 21886              | 0,00                      | 57,84                           |
| 21903     | 21903              | 0,00                      | 74,67                           |
| 22567     | 22567              | 0,00                      | 58,47                           |
| 22570     | 22570              | 0,00                      | 72,10                           |
| 23021     | 21886              | 6,90                      | 63,14                           |
| 23174     | 23174              | 0,00                      | 73,89                           |
| 23902     | 23902              | 0,00                      | 77,68                           |
| 25414     | 25414              | 0,00                      | 76,33                           |
| 25713     | 25713              | 0,00                      | 77,29                           |
| 26262     | 26262              | 0,00                      | 75,73                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumcitrat                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20616-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumcitrat; Magnesii citras; Magnesii citricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumcitrat         | 13    | 5     | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                       | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Kaliumcitrat                          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumbenzoat                        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcitrat                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 38,57                  | 39,05                          |
| Polymyxin-B-sulfat         | 40,82                  | –                              |
| Natriumcromoglicat         | 63,25                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Carbomere                  | 74,53                  | 86,76                          |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 104,12                         |
| Zinkgluconat               | >50                    | 148,13                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 159,72                         |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 170,46                         |
| Neomycinsulfat             | >50                    | 295,84                         |
| Tobramycinsulfat           | >50                    | 391,08                         |
| Finasterid                 | >50                    | 926,08                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------|---------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1501031 | 21794     | 60       | AR-15-FG-007845-01 |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1506020 | 21829     | 60       | 20150623*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1507019 | 21860     | 60       | 20150722*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1511018 | 22225     | 60       | 20151130*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1602028 | 22505     | 40       | 20160314*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1706007 | 23549     | 40       | 20170720*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1711018 | 23895     | 40       | 20171129*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1803033 | 24088     | 40       | 20180403*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1808020 | 24202     | 40       | 20180827*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1902006 | 24480     | 40       | 20190226*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 2003051 | 25170     | 40       | 20200428*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 2012001 | 25465     | 40       | 20201216*          |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 2105003 | 25708     | 50       | 20210701*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 610 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 521 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz        | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1607006 | 22673     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1701018 | 22998     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1810026 | 24308     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 1907040 | 24778     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 2212004 | 26530     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumcitrat | 2212004 | 26530SI   | 20       |

- 174 023 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz        | Charge     | Spektren |
|--------------------------|-----------------|------------|----------|
|                          | Magnesiumcitrat | 2105003-01 | 1        |
| APOrtha Deutschland GmbH | Magnesiumcitrat | 17000809/0 | 1        |
| Arktis                   | Magnesiumcitrat | 894P/2418  | 1        |
| Caelo                    | Magnesiumcitrat | 1701018-01 | 1        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1602028-01 | 1        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1706007-01 | 3        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1711018-01 | 2        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1808020-01 | 2        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 180820-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1810026-01 | 2        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1902006-01 | 3        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 1907040-01 | 4        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 2003051-01 | 3        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 2105003-01 | 1        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 3060884    | 2        |
| Euro OTC                 | Magnesiumcitrat | 3086441    | 1        |

- 222 133 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 293 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 610             | 0              | 148 521         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 220             | 0              | 174 023         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 29              | 0              | 222 133         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0164 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 79,3103 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21794     | 21794              | 0,00                      | 60,89                           |
| 21829     | 21829              | 0,00                      | 97,83                           |
| 21860     | 21860              | 0,00                      | 88,14                           |
| 22225     | 22225              | 0,00                      | 77,19                           |
| 22505     | 22505              | 0,00                      | 83,61                           |
| 23549     | 23549              | 0,00                      | 47,02                           |
| 23895     | 23895              | 0,00                      | 86,45                           |
| 24088     | 24088              | 0,00                      | 97,59                           |
| 24202     | 24202              | 0,00                      | 111,35                          |
| 24480     | 24480              | 0,00                      | 59,32                           |
| 25170     | 25170              | 0,00                      | 61,28                           |
| 25465     | 25465              | 0,00                      | 55,69                           |
| 25708     | 25708              | 0,00                      | 49,06                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20812-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii aspartas tetrahydricus; Magnesii asparticum tetrahydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe               | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat | 7     | 5     | 9     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung         |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| Magnesiumaspartat-Dihydrat | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 73,84                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1204014-01 | 20812     | 40       | 1404588    |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1306045-01 | 21749     | 60       | 20130708   |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1605031    | 22682     | 40       | 20160617*  |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1901036    | 24488     | 40       | 20190227*  |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1906029    | 24773     | 40       | 20190712*  |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2002039    | 25125     | 40       | 20200331*  |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2303004 | 26645     | 40       | 20230315*  |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2303004 | 26645SI   | 20       | 20230315*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1707010 | 23552     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1806011 | 24156     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2007041 | 25344     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2101039 | 25737     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2207024 | 26273     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1707010 | 23608     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2207024 | 26273SI   | 20       |

- 173 983 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1605031-01 | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1806011-01 | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 1901036-02 | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2002039-01 | 3        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2007041-01 | 3        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 210039-01  | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 2101039-01 | 5        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 3068139    | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumhydrogenaspartat... | 3843631-1  | 1        |

- 222 145 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 299 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 260             | 0              | 173 983         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 0              | 222 145         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20812     | 20812              | 0,00                      | 146,82                          |
| 21749     | 20812              | 11,69                     | 148,52                          |
| 22682     | 22682              | 0,00                      | 144,73                          |
| 24488     | 24488              | 0,00                      | 144,62                          |
| 24773     | 24773              | 0,00                      | 145,51                          |
| 25125     | 25125              | 0,00                      | 149,06                          |
| 26645     | 26645              | 0,00                      | 149,13                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20016-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig; Magnesii hydrogenocitras hydricus; Magnesii hydrogenocitricum hydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe               | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | 10    | 30    | 245   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Magnesiumcitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat         | 48,36                  | —                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | 62,16                  | —                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Atropinsulfat              | >50                    | 89,92                          |
| Aescin, wasserlöslich      | >50                    | 102,34                         |
| Mometasonfuroat            | >50                    | 133,70                         |
| Calciumorotat-Dihydrat     | >50                    | 156,51                         |
| Chinolingelb               | >50                    | 168,84                         |
| Saccharin-Natrium          | >50                    | 171,42                         |
| Hydrocortison              | >50                    | 194,47                         |
| Thalidomid                 | >50                    | 197,77                         |
| Propranololhydrochlorid    | >50                    | 313,65                         |
| Kaliumsorbat               | >50                    | 488,78                         |
| Phenytoin                  | >50                    | 500,83                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389102 | 21445     | 60       | 20131205   |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415014 | 23240     | 40       | 20160105   |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22001882 | 26251     | 40       | 2211127    |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1507010  | 21873     | 60       | 20150713*  |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1510033  | 22233     | 60       | 20151117*  |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1601005  | 22296     | 60       | 20160119*  |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1701003  | 22992     | 40       | 20170124*  |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2101004  | 25545     | 40       | 20210114*  |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2211017  | 26423     | 40       | 20221213*  |
| Gatt-Koller | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22J01469 | 26400     | 40       | 2301186    |
| Gatt-Koller | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22J01469 | 26400SI   | 20       | 2301186    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 631 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1330 Spektren von 36 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant   | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 173531           | 23788                | 40       |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 182746           | 24397                | 40       |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135         | 25694                | 50       |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 23001929         | 26956                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002          | 22509                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004          | 22796                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1701004          | 22991                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1705010          | 23380                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1705009          | 23382                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1710007          | 23771                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1802026          | 24064                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1811038          | 24425                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1904011          | 24620                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1907020          | 24777                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1910005          | 24934                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2003064          | 25261                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2005027          | 25281                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2009007          | 25329                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2104021          | 25679                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2107008          | 25777                | 50       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2110009          | 25871                | 50       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2201004          | 25918                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2206017          | 26202                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2304016          | 26644                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2303006          | 26648                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2307001          | 26878                | 40       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2310019          | 26999                | 40       |
| Fagron      | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19I23-B02-195296 | 24953                | 40       |
| Fagron      | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22F02-B17-221504 | 26170                | 40       |
| Gatt-Koller | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22J00225         | 26399                | 40       |
| Caelo       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22001882         | 26251SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2110009          | 25871SI              | 10       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2201004          | 25918SI              | 10       |
| Euro OTC    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2206017          | 26202SI              | 20       |
| Fagron      | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22F02-B17-221504 | 26170SI              | 20       |
| Gatt-Koller | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22J00225         | 26399SI              | 20       |

- 172 913 Spektren aus insgesamt 3436 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 797 Spektren von 275 *Apo-Ident*-Kunden aus 250 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 243 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



| Lieferant       | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|-----------------|------------------------------|-------------|----------|
|                 | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-01  | 1        |
|                 | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1510033-01  | 1        |
|                 | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22001882002 | 1        |
|                 | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 22002876002 | 1        |
| /Sanacorp       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 90170       | 1        |
| ACM             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | KNC0829J15  | 1        |
| ACM             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | KNC1377J15  | 2        |
| AHD             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389103    | 1        |
| Alliance health | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389111    | 2        |
| Alliance        | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 181103801   | 1        |
| Anzag           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341710    | 1        |
| AppliChem       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 7V008966    | 1        |
| Bombastus       | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004-01  | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... |             | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1014E-01829 | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11021401    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11044103    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11061403    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11193104    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1119I-01829 | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11372901    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11372902    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12091303    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 121033-01   | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1214        | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12175801    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12175802    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12175807    | 3        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12175810    | 4        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12238002    | 3        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12238004    | 3        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12238012    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368002    | 3        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368003    | 9        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368004    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368005    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368011    | 8        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368014    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368017    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13194601    | 4        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13194603    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233901    | 7        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233904    | 5        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233905    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233906    | 9        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233907    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233910    | 5        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233911    | 3        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233913    | 6        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 133233907   | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 133389111   | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389103    | 7        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389106    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389107    | 2        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389108    | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389111    | 4        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1415013     | 1        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265503    | 6        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265504    | 5        |
| Caelo           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265505    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265511           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265513           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265514           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265516           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265517           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265520           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265521           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14I12-B02-298854   | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1507010-01         | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296701           | 10       |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296702           | 4        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296709           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296710           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296712           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296801           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415001           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415002           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415003           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415004           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415005           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415009           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415010           | 9        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415013           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415014           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415015           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 160100501          | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1601005-01         | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-01         | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341707           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341708           | 5        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341709           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341710           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341711           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16E02-B03-321485   | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17061401           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1710007-01         | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173401           | 7        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173404           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173405           | 6        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173406           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173407           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353104           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353104P-180831-2 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353104P-181001-2 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353105           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353109           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1811038-01         | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216803           | 4        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216803P-181218-1 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216803P-190225-5 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216804           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216804P-190325-1 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216804P-191004-1 | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216806           | 5        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274601           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274602           | 1        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274603           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274604           | 2        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274606           | 3        |
| Caelo     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274606P-200331-3 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274609         | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274610         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274612         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18A08-B04-345115 | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684001      | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684002      | 4        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684003      | 3        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1904011-01       | 3        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19061316         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495002      | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495003      | 4        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495006      | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495010      | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135002      | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135005      | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135006      | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135007      | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135011      | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21003604004      | 6        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 218U-01829       | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2368011          | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 26101203         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 27101704         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 27111306         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 315E-01829       | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 411052-2-P       | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 516Q-01829       | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 6081301          | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 7011504          | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 80446188         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 90396169         | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 913M-01829       | 1        |
| Caerol/Noweda           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353105         | 1        |
| Caerolo/Gehe            | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173405         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274602         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274609         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274609         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353109         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216803         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274602         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274604         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274605         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274609         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274610         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 19000684003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495003      | 2        |
| Caesar & Loretz         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341711         | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18216803         | 1        |
| Cealo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12368014         | 1        |
| Cealo                   | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233907         | 2        |
| Dr. Paul Lohmann        | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1077866          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant        | Substanz                     | Charge       | Spektren |
|------------------|------------------------------|--------------|----------|
| Dr. Paul Lohmann | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1078434      | 1        |
| Dr. Paul Lohmann | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1079474      | 1        |
| Eu Rho           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 110600401    | 1        |
| Eu Rho           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1202034-01   | 1        |
| Eu Rho           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1306034-01   | 1        |
| EuRho/Phönix     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1202034-02   | 1        |
| EuRho/Phönix     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-01   | 1        |
| EuRho            | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-02   | 1        |
| EuRho            | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1507010-02   | 1        |
| EuRho            | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1910005-01   | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... |              | 3        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1080144      | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1085730      | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1110026-01   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1208006-01   | 3        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 120800602    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1211033-01   | 4        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1211033-02   | 4        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1306034-01   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 130603402    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1306034-02   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-01   | 7        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-02   | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 140402301    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1404023-01   | 5        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 140704801    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1407048-01   | 4        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1407048-02   | 3        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1501026-01   | 5        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1507010-01   | 10       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1507010-02   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 151003301    | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1510033-01   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16000456/0   | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 160100501    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1601005-01   | 18       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-001  | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-01   | 34       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-012x | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-02   | 8        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 160800401    | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004-01   | 22       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004-02   | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1701003-01   | 7        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 170100401    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1701004-01   | 4        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17050009-01  | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1705009-01   | 5        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1705010-01   | 7        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1710001-01   | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 171000701    | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1710007-01   | 10       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1710007-02   | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17353105     | 1        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1802026-01   | 6        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1808006-01   | 5        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1811038-01   | 11       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 190401101    | 2        |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1904011-01   | 15       |
| Euro OTC         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 190702001    | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge            | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1907020-01        | 7        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1910005-01        | 7        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2003064-01        | 8        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2005027-01        | 14       |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2009007-01        | 14       |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2101004-01        | 2        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2104021-01        | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2110009-01        | 3        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2114M1829         | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 220100401         | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2201004-01        | 4        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2206017-01        | 6        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3030559           | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3035708           | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3068048           | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... |                   | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1056239           | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1087537           | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 11H05-N07         | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 12G10-N01         | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13233901          | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13B22-N03         | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13D30-N07         | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13K11-B02-288161  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13K11-B02-288161  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14/12-B02-298854  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14I12-B02         | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14I12-B02-298854  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14K-B03-305254    | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296701          | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16E02-B03-0326874 | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16E02-B03-326874  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17G24-B03-338029  | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17G24-B03-341019  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18/20-B06         | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18A08-B04-345115  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18A08-B04-345155  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18A08-B04-349372  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18I20-B06-355658  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20A17-B08-196635  | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20A17-B08-200819  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20I25-B03-201926  | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3047166           | 2        |
| Fagron                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | B07-2136601       | 1        |
| Fiebig                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1802026-01        | 1        |
| Gatt-Koller             | Magnesiumhydrogencitrat, ... |                   | 1        |
| Gatt-Koller             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1800208           | 1        |
| Gatt-Koller             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1802721           | 1        |
| Gatt-Koller             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1803714           | 2        |
| Gehe Kassel             | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14/12-B02-298854  | 1        |
| GEHE                    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1802026-01        | 1        |
| Heidelberger Chlorel... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 10032             | 1        |
| Heidelberger Chlorella  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 90196             | 1        |
| Ichthyol/Phönix         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14/12-B02-298854  | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 210001350007      | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 21000135006       | 1        |
| Kehr                    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 17173406          | 1        |
| kögl                    | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1900910           | 1        |
| L30                     | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004-01        | 1        |
| lohmann                 | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3054132           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Nachprüfung vom 31.1... | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341710         | 1        |
| Nowed18.08.2015         | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 14265521         | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 10163306         | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341710         | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 18274603         | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2005027-01       | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 2206017-01       | 1        |
| Phoenix 15.10.14        | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1311003-01       | 1        |
| Phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1211033-01       | 2        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296702         | 1        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15296710         | 1        |
| Phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415005         | 1        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415010         | 1        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 15415015         | 2        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1601005-01       | 2        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1604002-01       | 1        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 1608004-01       | 1        |
| phönix                  | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341709         | 2        |
| Sanacaorp               | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389108         | 1        |
| Sanacorp                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 16341710         | 1        |
| Sanacorp                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20002495003      | 1        |
| Sanacorp                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 20A17-B08-196635 | 1        |
| Sanacorp                | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 3108363          | 1        |
| VDL;27.02.15            | Magnesiumhydrogencitrat, ... | 13389111         | 1        |

- 221 365 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 063 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 500             | 0              | 148 631         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1330            | 0              | 172 913         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 796             | 1              | 221 365         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5489 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8745 % (> 99,4981 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)



Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21445     | 22233              | 5,56                      | 87,42                           |
| 21873     | 21873              | 0,00                      | 85,66                           |
| 22233     | 22233              | 0,00                      | 86,87                           |
| 22296     | 22296              | 0,00                      | 86,81                           |
| 22992     | 22992              | 0,00                      | 85,27                           |
| 23240     | 22992              | 4,22                      | 85,25                           |
| 25545     | 25545              | 0,00                      | 94,03                           |
| 26251     | 26251              | 0,00                      | 78,33                           |
| 26400     | 26400              | 0,00                      | 112,52                          |
| 26423     | 26423              | 0,00                      | 89,57                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumorotat-Dihydrat                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20429-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii orotas dihydricus; Magnesii oroticum dihydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumorotat-Dihydrat | 7     | 15    | 35    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung             |
|----------------------------|--------------------------------|
| Magnesiumaspartat-Dihydrat | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Manganorotat-Dihydrat | 75,04                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 162227   | 22638     | 40       | 20160809*  |
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 16222701 | 23236     | 40       | 20160809   |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1511021  | 22287     | 60       | 20151228*  |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1707018  | 23615     | 40       | 20170907*  |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1911024  | 25069     | 40       | 20200107*  |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2003014  | 25147     | 40       | 20200416*  |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2309021  | 26926     | 40       | 20231011*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 670 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 172157  | 23661     | 40       |
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 172547  | 23799     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1608017 | 22784     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1712001 | 23874     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1802018 | 23963     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1808029 | 24200     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1902007 | 24490     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1906014 | 24797     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1909007 | 24835     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2006004 | 25341     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2102003 | 25595     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2109023 | 25892     | 50       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2202010 | 25969     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2207009 | 26196     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2301041 | 26584     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2109023 | 25892SI   | 10       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2202010 | 25969SI   | 10       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2207009 | 26196SI   | 20       |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2301041 | 26584SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173573 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 59 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 14093607         | 2        |
| Caelo     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1808029-01       | 1        |
| EuRho     | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2102003-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1209029-01       | 3        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1305011-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 130501102        | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1305011-02       | 5        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1407005-01       | 3        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1504002-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1504002-02       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 151102101        | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1511021-02       | 6        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1608017-01       | 2        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1608017-02       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 16085017-01      | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1707018-01       | 4        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1712001-01       | 2        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1802018-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1808029-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 180802902        | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1906014-01       | 2        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1909007-01       | 2        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2003014-01       | 2        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2006004-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2102003-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2109023-01       | 1        |
| Euro OTC  | Magnesiumorotat-Dihydrat | 2109023-02       | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 1000060461       | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 12G05-N03        | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 13H06-N07        | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 14/13-B05-305616 | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 14E20-B05-296005 | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 160801701        | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 16K22B01329783   | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 17H14-B02        | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 17H14B02346538   | 1        |
| Fagron    | Magnesiumorotat-Dihydrat | 354317           | 1        |

- 222 103 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 274 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 670             | 0              | 173 573         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 59              | 0              | 222 103         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1045 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 89,8305 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22287     | 22287              | 0,00                      | 138,98                          |
| 22638     | 22638              | 0,00                      | 153,26                          |
| 23236     | 22638              | 7,70                      | 153,86                          |
| 23615     | 23615              | 0,00                      | 141,97                          |
| 25069     | 25069              | 0,00                      | 151,21                          |
| 25147     | 25147              | 0,00                      | 150,43                          |
| 26926     | 26926              | 0,00                      | 143,33                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumstearat                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20707-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas; Magnesii stearinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumstearat        | 7     | 10    | 31    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Magnesiumaspartat-Dihydrat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinkstearat                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 01](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cetylpalmitat               | 51,76                  | 16,60                          |
| ⋮                           | ⋮                      | ⋮                              |
| Wachs, gebleichtes          | >50                    | 18,36                          |
| Hartfett                    | >50                    | 22,00                          |
| Hartfett W35                | >50                    | 22,22                          |
| Hartparaffin                | >50                    | 26,86                          |
| Wachs, gelbes               | >50                    | 29,54                          |
| Kakaobutter                 | >50                    | 32,35                          |
| Paraffine, mikrokristalline | >50                    | 36,09                          |
| Natriumdodecylsulfat        | >50                    | 41,41                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe



*Magnesiumstearat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Magnesiumstearat | 13095536   | 21117     | 40       | 20130405           |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 14136929   | 21783     | 60       | AR-15-FG-012028-01 |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 1502033-01 | 22817     | 40       | 20150317           |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 1704002    | 23436     | 40       | 20170622*          |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 2301035    | 26649     | 40       | 20230323*          |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 2301035    | 26649SI   | 20       | 20230323*          |
| Fagron    | Magnesiumstearat | 12C29-N06  | 20707     | 110      | 20120418           |
| Fagron    | Magnesiumstearat | 12D26-B03  | 21084     | 40       | 1407310            |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 741 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 440 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Magnesiumstearat | 162066 | 22763     | 40       |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 181533 | 24215     | 40       |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 183089 | 24354     | 40       |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 192527 | 24897     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Magnesiumstearat | 21004078013 | 26743     | 40       |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 23002099    | 26973     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 1608022     | 22821     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 1901033     | 24459     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 2009032     | 25398     | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 2109010     | 25886     | 50       |
| Caelo     | Magnesiumstearat | 21004078013 | 26743SI   | 20       |
| Euro OTC  | Magnesiumstearat | 2109010     | 25886SI   | 10       |

- 173 803 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 55 Spektren von 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz         | Charge      | Spektren |
|---------------------------|------------------|-------------|----------|
|                           | Magnesiumstearat | 21004078005 | 1        |
|                           | Magnesiumstearat | 2100407813  | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 12040307    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 13095515    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 13095536    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 15155001    | 2        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 15305302    | 3        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 15305307    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 15305315    | 4        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 15305323    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 16206602    | 3        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 16206610    | 4        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 16206617    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 17360006    | 2        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 18153310    | 2        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 183038912   | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 18308912    | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 18308916    | 2        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 192527003   | 1        |
| Caelo                     | Magnesiumstearat | 20004065001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Magnesiumstearat | 15322002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Magnesiumstearat | 18153310    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Magnesiumstearat | 18153310    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Magnesiumstearat | 18308912    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Magnesiumstearat | 18308916    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Magnesiumstearat | 192527003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Magnesiumstearat | 20004065001 | 1        |
| Euro OTC                  | Magnesiumstearat | 1116E-01834 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------|------------------|------------------|----------|
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 1119I-01834      | 1        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 1502033-01       | 2        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 1912I-01834      | 1        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 2009032-01       | 1        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 315E-01834       | 1        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 718I-01834       | 1        |
| Euro OTC    | Magnesiumstearat | 914I-01834       | 1        |
| Fagron      | Magnesiumstearat | 12D26-B03-289435 | 1        |
| FL Apotheke | Magnesiumstearat | xxxxxx           | 1        |
| Noweda      | Magnesiumstearat | 21004078013      | 1        |
| ROHA        | Magnesiumstearat | 130230           | 1        |

- 222 107 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 276 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 390             | 0              | 148 741         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 440             | 0              | 173 803         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 55              | 0              | 222 107         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4615 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 89,0909 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20707     | 21783              | 54,21                     | 105,76                          |
| 21084     | 21084              | 0,00                      | 132,50                          |
| 21117     | 26649              | 26,15                     | 128,07                          |
| 21783     | 21783              | 0,00                      | 138,23                          |
| 22817     | 21783              | 5,70                      | 137,60                          |
| 23436     | 23436              | 0,00                      | 132,39                          |
| 26649     | 26649              | 0,00                      | 130,91                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Magnesiumsulfat-Heptahydrat                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20165-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Magnesiumsulfat-Heptahydrat; Bittersalz; Magnesii sulfas heptahydricus; Magnesii sulfuricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe     | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 4     | 2     | 48    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Aluminiumkaliumsulfat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Aluminiumnatriumsilikat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Aluminiumoxid, wasserhaltiges   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumchlorid Hexahydrat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumchlorid-Dihydrat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Dihydrat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Hemihydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(III)-sulfat-Hydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumchlorid 4,5-Hydrat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumchlorid-Hexahydrat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumtrisilikat             | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Mangansulfat-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcarbonat-Decahydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumcarbonat-Monohydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumperborat, wasserhaltiges | Validierung mit Typ C-Spektren                         |
| Natriumsulfat-Decahydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumtetraborat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumthiosulfat Pentahydrat   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Weißer Ton                      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinksulfat-Heptahydrat          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinn(II)-chlorid Dihydrat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 50,58                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22000334 | 26054     | 40       | 20220301*  |
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 21002002 | 26055     | 40       | 20210923*  |
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22003020 | 26561     | 40       | 20221207*  |
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22003020 | 26561SI   | 20       | 20221207*  |
| Euro OTC  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 2308013  | 26882     | 40       | 20230829*  |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

#### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup>

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 110 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 23001612 | 26849                | 40       |
| Euro OTC  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 2107026  | 25789                | 50       |
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22000334 | 26054SI <sup>†</sup> | 10       |
| Caelo     | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 21002002 | 26055SI <sup>†</sup> | 10       |

- 174 133 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 112 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 48 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
|                            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1401029-01  | 1        |
|                            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 21002002005 | 1        |
|                            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22001077002 | 2        |
|                            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22003025001 | 2        |
|                            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22003025003 | 4        |
| Anzag 29.04.13 ek: 4,55EUR | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12138518    | 1        |
| Anzag                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 204035      | 1        |
| BfB                        | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12L10-N07   | 2        |
| Bombastus                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 277424      | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 10104201    | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 10371111    | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11194001    | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369252    | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369509    | 1        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369525    | 6        |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369526    | 12       |
| Caelo                      | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369529    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 113695625   | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1206019-01  | 4        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12119901/2  | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12138518    | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12138521    | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1213E-01835 | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12336914    | 5        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12336915    | 3        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12336926    | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12c27-n06   | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 13030104    | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 13030107    | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 13183702    | 2        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 6012014B    | 1        |
| Caelo                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 90744129    | 1        |
| EuRho/Jenne             | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1202017-01  | 1        |
| EuRho                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1206019-01  | 1        |
| EuRho                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1303008-01  | 2        |
| EuRho                   | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 3512M-01835 | 1        |
| Euro / Jenne            | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1401029-01  | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1109023-01  | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1202017-01  | 5        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1211022-01  | 3        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 130300801   | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1303008-01  | 3        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1306015-01  | 1        |
| Euro OTC                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 170610      | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12E22-N02   | 3        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12G24-N02   | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12L10-N07   | 6        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12L10-N07   | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 13H05-N02   | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 26251       | 1        |
| Fagron                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 31161       | 1        |
| fargon                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12E22-N02   | 1        |
| Gehe                    | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 12138521    | 2        |
| Gehe                    | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 21002002001 | 1        |
| Hedinger                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 204036      | 1        |
| Hedinger                | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 204037      | 2        |
| Noweda / 28.10.13 EuRho | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1211022-01  | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 1109023-01  | 1        |
| Noweda                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 22003025001 | 1        |
| Phönix                  | Magnesiumsulfat-Heptahydrat | 11369526    | 1        |

- 222 050 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 261 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Ta-

belle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 110             | 0              | 174 133         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 112             | 0              | 222 050         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumsulfat-Heptahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,5455 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 94,6429 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26054     | 26054             | 0,00                      | 151,98                          |
| 26055     | 26055             | 0,00                      | 140,69                          |
| 26561     | 26561             | 0,00                      | 159,47                          |
| 26882     | 26882             | 0,00                      | 166,62                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Maltodextrin</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20709-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Maltodextrin; Maltodextrinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Maltodextrin            | 2     | 1     | 2     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cellulose, mikrokristallin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Fructose                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Galactose                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose                    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydroxyethylcellulose      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydroxypropylcellulose     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kartoffelstärke            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lactose-Monohydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maisstärke                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylcellulose            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Reisstärke                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Saccharose                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Weizenstärke               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Reisstärke                       | 23,99                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 35,72                  | —                              |
| Weizenstärke                     | 40,79                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 41,22                  | —                              |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 41,37                  | —                              |
| Maisstärke                       | 50,99                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|--------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Gatt-Koller | Maltodextrin | 21J01645 | 26382     | 40       | 20210909           |
| Gatt-Koller | Maltodextrin | 21J01645 | 26382SI   | 20       | 20210909           |
| Inresa      | Maltodextrin | R1503902 | 21806     | 60       | AR-15-FG-008821-01 |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Inresa    | Maltodextrin | R1600014 | 22314     | 60       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz     | Charge | Spektren |
|----------------|--------------|--------|----------|
| HBK Gesundheit | Maltodextrin | 1143   | 3        |
| HBK Gesundheit | Maltodextrin | 2343   | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Maltodextrin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 174 183         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Maltodextrin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21806     | 21806              | 0,00                      | 42,03                           |
| 26382     | 21806              | 14,14                     | 43,45                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Manganorotat-Dihydrat                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22311-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Manganorotat-Dihydrat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Manganorotat-Dihydrat   | 4     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Magnesiumorotat-Dihydrat | 83,09                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1601003 | 22311     | 60       | 20160113*  |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1801031 | 23908     | 40       | 20180131*  |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1907009 | 24787     | 40       | 20190718*  |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 2208027 | 26265     | 40       | 20220905*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 148951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1605029-01 | 22654                | 40       |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 2010007    | 25466                | 40       |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1605029-01 | 22737                | 40       |
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 2208027    | 26265SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Manganorotat-Dihydrat | 1907009-02 | 1        |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manganorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22311     | 22311              | 0,00                      | 162,83                          |
| 23908     | 23908              | 0,00                      | 145,90                          |
| 24787     | 24787              | 0,00                      | 144,56                          |
| 26265     | 26265              | 0,00                      | 161,43                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Mangansulfat-Monohydrat                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20404-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mangansulfat-Monohydrat; Mangani sulfas monohydricus; Mangansulfat(II)-Monohydrat; Manganium sulfuricum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mangansulfat-Monohydrat | 2     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                               | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Bariumsulfat                  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Dihydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Calciumsulfat-Hemihydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Eisen(III)-sulfat-Hydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Getrocknetes Magnesiumsulfat  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumpermanganat             | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Magnesiumsulfat-Heptahydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Manganorotat-Dihydrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumsulfat, wasserfreies   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumsulfat-Decahydrat      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumthiosulfat Pentahydrat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Zinksulfat-Heptahydrat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 81,73                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Mangansulfat-Monohydrat | 171648  | 24404     | 40       | 20170714*  |
| Euro OTC  | Mangansulfat-Monohydrat | 2305003 | 26771     | 40       | 20230630*  |
| Euro OTC  | Mangansulfat-Monohydrat | 2305003 | 26771SI   | 20       | 20230630*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 031 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Mangansulfat-Monohydrat | 2202003 | 26047     | 40       |
| Euro OTC  | Mangansulfat-Monohydrat | 2202003 | 26047SI   | 10       |

- 174 193 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mangansulfat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 149 031         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 44              | 6              | 174 193         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mangansulfat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 88,0000 % (> 82,0000 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24404     | 24404              | 0,00                      | 205,28                          |
| 26771     | 26771              | 0,00                      | 234,33                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Mannitol</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20118-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mannitol; Mannitolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Die An- und Abwesenheit von Siliciumdioxid ist im NIR nicht erkennbar. Bitte prüfen Sie ggf. die Schüttdichte.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mannitol                | 8     | 34    | 827   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Sorbitol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Xylitol  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 81,59                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Mannitol | 12305723 | 20980     | 40       | 1402329    |
| Caelo     | Mannitol | 15197305 | 22581     | 40       | 20150720   |
| Euro OTC  | Mannitol | 1508012  | 21884     | 60       | 20150827*  |
| Euro OTC  | Mannitol | 1511025  | 22286     | 60       | 20151228*  |
| Euro OTC  | Mannitol | 2011022  | 25548     | 40       | 20210112*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Mannitol | 15A26-B01-305841 | 22883     | 40       | 20150204   |
| Fagron    | Mannitol | 15A26-B01-305841 | 22884     | 40       | 20150204   |
| Fagron    | Mannitol | 17B08-B04-352402 | 24579     | 40       | 20170517   |
| Fagron    | Mannitol | 22D25-B04-224320 | 26396     | 40       | 20220629   |
| Fagron    | Mannitol | 22D25-B04-224320 | 26396SI   | 20       | 20220629   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1590 Spektren von 41 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Mannitol | 160140   | 22458     | 60       |
| Caelo     | Mannitol | 16014013 | 22580     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 162009   | 22614     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 162121   | 22721     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 170879   | 23296     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 170450   | 23318     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 172588   | 23800     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 182654   | 24368     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 182655   | 24385     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 191654   | 24723     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
| Caelo     | Mannitol | 22001495  | 26249     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1604008   | 22515     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1606031   | 22697     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1610027   | 22862     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1703043   | 23125     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1708005   | 23700     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1802004   | 23966     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1806024   | 24152     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1809008   | 24327     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1902011   | 24476     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1904025   | 24600     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 1908019   | 24857     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2004015   | 25161     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2008030   | 25323     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2105014   | 25678     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2108016   | 25822     | 50       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2108015   | 25826     | 50       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2108014   | 25828     | 50       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2201036   | 25957     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2205036   | 26218     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2209020   | 26343     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2301038   | 26598     | 40       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2307004   | 26858     | 40       |
| Fagron    | Mannitol | 18H16-B01 | 24817     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 162121    | 23066     | 30       |
| Caelo     | Mannitol | 160140    | 23299     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 170879    | 23305     | 40       |
| Caelo     | Mannitol | 22001495  | 26249SI   | 20       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2201036   | 25957SI   | 10       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2205036   | 26218SI   | 20       |
| Euro OTC  | Mannitol | 2209020   | 26343SI   | 20       |

- 172 653 Spektren aus insgesamt 3433 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3092 Spektren von 772 *Apo-Ident*-Kunden aus 834 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 825 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
|           | Mannitol | 21000744042 | 1        |
|           | Mannitol | 22001495005 | 2        |
|           | Mannitol | 22001495017 | 2        |
|           | Mannitol | 22001712004 | 1        |
|           | Mannitol | 22001712008 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz | Charge           | Spektren |
|--------------------------|----------|------------------|----------|
|                          | Mannitol | 22001712009      | 1        |
|                          | Mannitol | 22001712011      | 5        |
|                          | Mannitol | 2201036-01       | 2        |
|                          | Mannitol | 2205036-01       | 2        |
|                          | Mannitol | 2209020-01       | 1        |
|                          | Mannitol | 22B22-F09        | 1        |
|                          | Mannitol | 22E23-F15-38121  | 2        |
|                          | Mannitol | 22F15-F10-382723 | 1        |
|                          | Mannitol | 22F15-F15        | 2        |
|                          | Mannitol | 23A10-F03-384081 | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24F02-384302  | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24-F02-384302 | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24-F03-284303 | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24-F03-38303  | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24-F03-384303 | 1        |
|                          | Mannitol | 23A24-F05-384305 | 1        |
| AHC                      | Mannitol | 18265511         | 1        |
| AHC                      | Mannitol | 20000958003      | 1        |
| AHD/EuRho02              | Mannitol | 1904025-02       | 1        |
| ALH/EuRho                | Mannitol | 1802004-01       | 1        |
| ALH                      | Mannitol | 1409016-01       | 1        |
| ALH                      | Mannitol | 1703043-01       | 1        |
| Alliance / Fargon        | Mannitol | 19B12-B02-359604 | 1        |
| Alliance Health 12.0...  | Mannitol | 1404034-01       | 2        |
| Alliance Healthcare      | Mannitol | 2004015-01       | 1        |
| alliance                 | Mannitol | 2307004-01       | 1        |
| Allianz Healthcare 2...  | Mannitol | 1502022-01       | 1        |
| allianz                  | Mannitol | 16212101         | 2        |
| Anzag 05.10.17 8,04EUR   | Mannitol | 17045002         | 1        |
| ANZAG                    | Mannitol | 1211034-01       | 1        |
| Anzag                    | Mannitol | 1310004-02       | 1        |
| Apo Ident/ Noweda        | Mannitol | 1610027-01       | 1        |
| ApoIdent/Noweda          | Mannitol | 1610027-01       | 1        |
| apomix                   | Mannitol | 1310004-01       | 1        |
| apomix                   | Mannitol | 1708005-01       | 2        |
| Bombastus                | Mannitol | 16340301         | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Mannitol | 14323138         | 2        |
| Caeleo/ Kehr             | Mannitol | 182654001        | 1        |
| Caelo                    | Mannitol |                  | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 10011501         | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 10100026         | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 1071701          | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 11(16200912)     | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 11003611         | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 1110009-02       | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 11219121         | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 11219122         | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 11219124         | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 11308807         | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 11D01-N10        | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 1205016-01       | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 1205016-02       | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105403         | 3        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105404         | 3        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105405         | 1        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105420         | 7        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105421         | 9        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105433         | 6        |
| Caelo                    | Mannitol | 12105438         | 2        |
| Caelo                    | Mannitol | 1211034-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Mannitol        | 12305709            | 16              |
| Caelo            | Mannitol        | 12305710            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305723            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305724            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305725            | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 12305725-3444311112 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305726            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305728            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305734            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305736            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 12305740            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1230578             | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 12411754            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1305043-02          | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 13095013            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1310004-01          | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189201            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189203            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189203-3566412081 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189206            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189207            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189208            | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189215            | 17              |
| Caelo            | Mannitol        | 13189222            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189226            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 13189227            | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 13189228            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 13K20-B01-287704    | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14(20000685001)     | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1400434-01          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1404034-01          | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051204            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051205            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051207            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051208            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051209            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051215            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051216            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051217            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051223            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051224            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051229            | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 14051230            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1405127             | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1409016-01          | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1423120             | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323101            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323103            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323105            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323113            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323114            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323115            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323120            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323121            | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323124            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323125            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323126            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323127            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323129            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 14323138            | 24              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Mannitol        | 14G04-B07-301693 | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 14g04-b07-30692  | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1502022-01       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1508012-01       | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1508012-02       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1511025-01       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 151117           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15184101         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1519713          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197219         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197301         | 14              |
| Caelo            | Mannitol        | 15197302         | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197303         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197312         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197313         | 17              |
| Caelo            | Mannitol        | 15197314         | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197319         | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197327         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15197329         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15525            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 15D28-B02-309192 | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 15K25-B04        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16011402         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16014005         | 12              |
| Caelo            | Mannitol        | 16014013         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16014014         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16014016         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 160400801        | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1606031-02       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16061401         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1610018-01       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1610027-01       | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 1612101          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200901         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200903         | 14              |
| Caelo            | Mannitol        | 16200904         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200908         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200909         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200912         | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200913         | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200916         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 16200924         | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 162121           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16212101         | 14              |
| Caelo            | Mannitol        | 16212102         | 15              |
| Caelo            | Mannitol        | 16212103         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16212104         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 16212106         | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 16212109         | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 1621212          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16236603         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 163403           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16340301         | 16              |
| Caelo            | Mannitol        | 16340302         | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 16D20-B03        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16F27-B05-324516 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16G27-B03        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16H25-B03-326639 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16H29-B05-327813 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 16L15-B04-329317 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Mannitol        | 17/13-B03-340967    | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17/13-B11           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1703043-01          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 170450              | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045001            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045002            | 19              |
| Caelo            | Mannitol        | 17045003            | 9               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045004            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045006            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045008            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 17045009            | 19              |
| Caelo            | Mannitol        | 17045010            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 17050032/3          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 170800501           | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 1708005-01          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17087907            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17087908            | 9               |
| Caelo            | Mannitol        | 17087909            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 17087915            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 17087916            | 21              |
| Caelo            | Mannitol        | 17258808            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258809            | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 17258812            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258819            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258820            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258823            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258830            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258830/P-09041922 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258830/P-23051923 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17258831            | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 17260101            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17360101            | 20              |
| Caelo            | Mannitol        | 17360108            | 22              |
| Caelo            | Mannitol        | 17360110            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 17360112            | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 17360114            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17360115            | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 17A12-B03           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17I13-B02-340966    | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17j23-B05           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17J30B09343413      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17J30-B10-3434414   | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 17K29-B07-344253    | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1802004-01          | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 180602401           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1806024-01          | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 1809008-01          | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 18121701            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 1826504001          | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 182654001           | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265409            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265410            | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265411            | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265417            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265418            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265427            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265428            | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265429            | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265432            | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265436            | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Mannitol        | 182655001        | 15              |
| Caelo            | Mannitol        | 182655002        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 182655004        | 10              |
| Caelo            | Mannitol        | 18265502         | 15              |
| Caelo            | Mannitol        | 18265503         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265504         | 5               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265505         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265506         | 17              |
| Caelo            | Mannitol        | 18265507         | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265508         | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 18265509         | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 18265511         | 12              |
| Caelo            | Mannitol        | 18265512         | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 18266513         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18A30-B03-346849 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18A30-B08        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18b23-b09        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18D09-B11-351436 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18D09-B12-351437 | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 18D09-B13-352214 | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 18D09-B14-352215 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18D09-B16-252503 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 18e25-b07-352753 | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 19120-F15        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 191654002        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 191654003        | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 191654004        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 19165401         | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 191654011        | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 191654012        | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 19165402         | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 19165403         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 19165407         | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 19654002         | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 19J09-F07-366954 | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 19L19F14366950   | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000068507      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 2000058001       | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685001      | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685007      | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685008      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685012      | 15              |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685013      | 3               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685014      | 2               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685017      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000685021      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000958001      | 11              |
| Caelo            | Mannitol        | 20000958003      | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000958006      | 7               |
| Caelo            | Mannitol        | 20000958007      | 6               |
| Caelo            | Mannitol        | 20001038003      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20002605010      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003601002      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605002      | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605003      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605004      | 12              |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605006      | 1               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605007      | 8               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605008      | 4               |
| Caelo            | Mannitol        | 20003605010      | 9               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Mannitol | 20003605011      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 20003605013      | 6        |
| Caelo                   | Mannitol | 20003605015      | 5        |
| Caelo                   | Mannitol | 2000360510       | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 20003605504      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20004038002      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20004038003      | 5        |
| Caelo                   | Mannitol | 20004038004      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 20004038006      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20004038007      | 5        |
| Caelo                   | Mannitol | 2000685014       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2000958003       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 200218P302       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20151012-2       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20B05-F04-369845 | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 20H21F05373849   | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 21000744014      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 21000744015      | 4        |
| Caelo                   | Mannitol | 21000744029      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 21000744033      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 21000744042      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2100074412       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2100074414       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2100342002       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 21003432001      | 3        |
| Caelo                   | Mannitol | 21003432002      | 5        |
| Caelo                   | Mannitol | 2101401          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 210501401        | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2105014-01       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001495002      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001495009      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001495016      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001495017      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001712001      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001712003      | 3        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001712004      | 2        |
| Caelo                   | Mannitol | 22001712007      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 2274635          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 23082013C        | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 24101306         | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 27101802         | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 30031502         | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 30121417         | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 4414E-01844      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 4516E-01844      | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 48558            | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 5031304          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 514E-01844       | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 7071404          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 8031704          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 8720             | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 9061808          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 9081303          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | 9204719          | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | E911K            | 1        |
| Caelo                   | Mannitol | E976E            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Mannitol | 18265507         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Mannitol | 16200908         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Mannitol | 18265509         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Mannitol | 21000744006      | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 17258819      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Mannitol        | 20003605011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Mannitol        | 182655001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Mannitol        | 20000958003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Mannitol        | 20000958007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Mannitol        | 20003605002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 191654004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 20000685007   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 20004038004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 18265509      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 18265512      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Mannitol        | 182655001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Mannitol        | 18265508      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 18265432      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 17258809      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 18265511      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phö  | Mannitol        | 20000958003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Mannitol        | 20003605007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 20003605012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 22001712004   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 20000685014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 20003605002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Mannitol        | 20003605002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mannitol        | 2000058001    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 13189207      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 14323119      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17087915      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17258809      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17258819      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17258820      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17360112      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 17360114      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 1826508       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265408      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265409      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265417      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265418      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265420      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265431      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 182655001     | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 182655002     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 182655004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265502      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265503      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265504      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265505      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265506      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265507      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265508      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265509      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265510      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265511      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 18265512      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 191654004     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 19165401      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 191654012     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 20000685001   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 20000685007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 20000958001   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mannitol        | 20000958003   | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20000958006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20000958007      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605002      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605004      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605007      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605008      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605010      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605012      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20003605013      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 20004038004      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 21000744014      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 21000744029      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 21000744042      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 21003432001      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 21003432002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 22001495006      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 22001495017      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 22001712003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 22001712004      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Mannitol        | 22001712007      | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda | Mannitol        | 182655004        | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda | Mannitol        | 20003605004      | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda | Mannitol        | 20003605007      | 1               |
| Caesar/Ebert           | Mannitol        | 17360108         | 1               |
| Caesar                 | Mannitol        | 1508012-1        | 1               |
| Caleo/ Noweda          | Mannitol        | 18J04-B05-355467 | 1               |
| Calo/Noweda            | Mannitol        | 23A10-F13-384084 | 1               |
| ceal                   | Mannitol        | 17045006         | 1               |
| Cealo, Noweda          | Mannitol        | 20003605002      | 1               |
| Cealo/Gehe             | Mannitol        | 18265502         | 1               |
| cealo/phoenix          | Mannitol        | 14323138         | 2               |
| Celo/Phoenix           | Mannitol        | 20003605004      | 1               |
| Celo                   | Mannitol        | 15197313         | 1               |
| cesar&lorentz/Phönix   | Mannitol        | 12305710         | 1               |
| Defektur/eigen         | Mannitol        | 1604008-01       | 1               |
| Delta                  | Mannitol        | 1610027-01       | 1               |
| Ebert & Jacobi         | Mannitol        | 12305728         | 1               |
| EuRho Pharma           | Mannitol        | 1704010-01       | 1               |
| EuRho/GEHE             | Mannitol        | 1409016-01       | 1               |
| EuRho/GEHE             | Mannitol        | 1409016-02       | 1               |
| EuRho/Gehe             | Mannitol        | 1802004-01       | 1               |
| EuRho/Noweda           | Mannitol        | 1703043-01       | 1               |
| EuRho/Noweda           | Mannitol        | 1806024-01       | 1               |
| EuRho/Noweda           | Mannitol        | 1904025-01       | 2               |
| EuRho/Phoenix          | Mannitol        | 1508012-01       | 1               |
| EuRho/Sanac            | Mannitol        | 1305043-01       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1205016-01       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1211034-01       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1211034-02       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1404034-01       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1404034-02       | 2               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1502022-02       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1508012-01       | 7               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1511025-01       | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 1911M-01844      | 1               |
| EuRho                  | Mannitol        | 2108016-01       | 1               |
| EuRhoPha               | Mannitol        | 1404034-01       | 1               |
| Euro OTC               | Mannitol        | 1006019-01       | 1               |
| Euro OTC               | Mannitol        | 10112014E        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Euro OTC         | Mannitol        | 1104028-01    | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1104028-03    | 3               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1110009-01    | 10              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1110009-02    | 4               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 111100009-02  | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1205016       | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1205016-01    | 11              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1205016-02    | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 12105433      | 3               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1211034-01    | 9               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1211034-02    | 14              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1305043       | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 130504301     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1305043-01    | 12              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1305043-02    | 14              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1310004-01    | 14              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1310004-02    | 8               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 13155710      | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 13189216      | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 14003402      | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 140403401     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1404034-01    | 15              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 140403402     | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1404034-02    | 16              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1404036-02    | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1409016-01    | 19              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1409016-02    | 6               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1409016-1     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 15002022-01   | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1502022/01    | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 150202201     | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1502022-01    | 17              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 150202202     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1502022-02    | 5               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 150801        | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 150801201     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1508012-01    | 33              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1508012-02    | 14              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 150916M       | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1511024-01    | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 151102501     | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1511025-01    | 42              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 151105-01     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 158012-01     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160027-01     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 16006031-01   | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160400        | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 16040008-01   | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1604002-01    | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1604008       | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160400801     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1604008-01    | 44              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160408-01     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160601-01     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 160603101     | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1606031-01    | 24              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1606031-02    | 8               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 161002701     | 3               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1610027-01    | 34              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1610027-02    | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Mannitol        | 1610027-1          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 161129M/1604008-01 | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 16D20-B04-320487   | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 16H29-B02          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 17/14              | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 170304301          | 3               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1703043-01         | 16              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 170304302          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1703043-02         | 11              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1703049-01         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1704010-01         | 6               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1704010-10         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1708005            | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 170800501          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1708005-01         | 42              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1708005-02         | 4               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1708005-05         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 17087908           | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 178005-01          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 180200401          | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1802004-01         | 30              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 180219M/1708005-01 | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1806024/01         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 180602401          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1806024-01         | 22              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1806024-1          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 180624-01          | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1809008-001        | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1809008-002        | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1809008-01         | 32              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 180900802          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1809008-02         | 19              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1901092            | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1902011-01         | 20              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904023-03         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904025            | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 190402501          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904025-01         | 16              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 190402502          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904025-02         | 44              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904025-03         | 17              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1904025-12         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 190801901          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1908019-01         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 1908019-02         | 5               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 19I20-F12          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 200401501          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2004015-01         | 32              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 200803001          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2008030-01         | 31              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2011022-01         | 16              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2011022-011        | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 204015-01          | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 20B05-F03-369844   | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2105014-01         | 13              |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2108014-01         | 2               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2108015-01         | 5               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2108016-01         | 3               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2201036_01         | 1               |
| Euro OTC         | Mannitol        | 2201036-01         | 9               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge            | Spektren |
|-------------------------|----------|-------------------|----------|
| Euro OTC                | Mannitol | 2205036-01        | 4        |
| Euro OTC                | Mannitol | 2209020-01        | 4        |
| Euro OTC                | Mannitol | 2301038-01        | 2        |
| Euro OTC                | Mannitol | E112N             | 2        |
| Euro OTC                | Mannitol | e118t             | 1        |
| Euro OTC                | Mannitol | E118T             | 3        |
| Euro OTC                | Mannitol | E224X             | 1        |
| Euro OTC                | Mannitol | E235L             | 1        |
| Euro OTC                | Mannitol | E312J             | 1        |
| Euro OTC                | Mannitol | E671Z             | 1        |
| Euro OTC                | Mannitol | E976E             | 2        |
| Euro OTC                | Mannitol | T03-07/1409016-01 | 1        |
| Euro/Gehe               | Mannitol | 1508012-01        | 2        |
| Euro/Noweda             | Mannitol | 1902011-01        | 2        |
| Euro/Phönix             | Mannitol | 1904025-02        | 1        |
| EURO                    | Mannitol | 170401001         | 1        |
| EurpTec/ Alliance He... | Mannitol | 1610027-02        | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01-292064  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol |                   | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 10974140          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 11219122          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 11L19-N15         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 12E24-N03         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 12J26-N15         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 12K28-N01         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 1302C004          | 2        |
| Fagron                  | Mannitol | 1302C005          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13B01-B05-283812  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13E24N01          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01-287698  | 2        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01-287706  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01-294193  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 13K20-B01-294194  | 2        |
| Fagron                  | Mannitol | 14323121          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G004-B07-301692 | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07         | 4        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07-296196  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07-301685  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07-301692  | 15       |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07-301693  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G04-B07-301694  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 14G17-B06-301921  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 1502022-01        | 3        |
| Fagron                  | Mannitol | 15A26-B01-304717  | 4        |
| Fagron                  | Mannitol | 15B05-B04-304084  | 4        |
| Fagron                  | Mannitol | 15B05-B05-304085  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 15C04-B04-311796  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 15D28-B02-309192  | 4        |
| Fagron                  | Mannitol | 15D28-B02-309193  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 15I24-B04         | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 15K17-B01-315560  | 3        |
| Fagron                  | Mannitol | 15K17-B03-314903  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 15K25-B04-317786  | 2        |
| Fagron                  | Mannitol | 15K25-B06-318740  | 3        |
| Fagron                  | Mannitol | 16/28-B01-328593  | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 16212103          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 16340301          | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 16B24-B09-32001   | 1        |
| Fagron                  | Mannitol | 16B24-B09-320013  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Mannitol        | 16D20-B03        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16D20-B03-320486 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16D20-B04-320487 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11-B04        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11-B06        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11B07322830   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11-B07-322830 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11-B08        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16E11-B08-323540 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16F01-B03-322189 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16F27-B04-32483  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16F27-B05-324516 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16G27-B03        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16G27-B03-324517 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16G27-B05-325659 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16H02-B01-325660 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16H25-B03-326639 | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 16H29-B02-326640 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16H29-B03-326641 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16H29-B05-327813 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16J28-B01-328593 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16L15-B04        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 16L15-B04-329317 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 16L15-B05-329316 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17/13-B04-340968 | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 17/13-B10        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17/13-B11-341331 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17045002         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 170612185        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17123B05342007   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 1713-B11         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A12-B02        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A12-B02-332068 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A12-B03        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A12-B04-330729 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A12-Bo3        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A27-B02        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17A27-B02-331292 | 4               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B02        | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04        | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04_352402 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04-334312 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04-334313 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04-334314 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17B08-B04-352402 | 5               |
| Fagron           | Mannitol        | 17C28-B03-333349 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17C28-B05333613  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17C28-B06        | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17D12-B01-334435 | 6               |
| Fagron           | Mannitol        | 17D18-B01        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17D18-B03-335437 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17E03-B01-336748 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B03-337911 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27B04337912   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27B04-337912  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B04-337912 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B05-337913 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B07        | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B07-338598 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 17F27-B08        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge            | Spektren |
|-----------|----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Mannitol | 17F27-B08-338599  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17I13B03340967    | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17I13-B03-340967  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17I13-B04-340968  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17I13-B10         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17I13-B11-341331  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17J04-B06         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17J04-B06-341798  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17J04-B07-341800  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17J23-B05         | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17J23-B05-342007  | 4        |
| Fagron    | Mannitol | 17J23-B06         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17J30309-343413   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17J30-B09-343413  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17J30-B10-343414  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17J30-B11-343939  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17K29-B04-343940  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17K29-B05         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17K29-B05-345229  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 17K29-B07-344253  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17L04-B03-345230  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17L04-B04-345231  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 17L18-B04-351506  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 17L04-B08         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18/25-B08-356984  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 1806024-01        | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 1830-08-346849    | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18A30-B06-346848  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18A30-B07-348872  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18A30-B08-346849  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18A30-B09-346850  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18A30-B10         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18B23-B10-349553  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18B23-B12-349972  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B11         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B11-351436  | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B13         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B13-352214  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B15-352216  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18D09-B16-352503  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B05-352504  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B06-352505  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B07         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B07-352753  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B-07-352753 | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B08         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B08-352754  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25B09352755    | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18E25-B09-352755  | 4        |
| Fagron    | Mannitol | 18g04-813-3541621 | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18G04-B09         | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18G04-B10-354321  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18G04-B11-354322  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18G04-B13         | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18G04-B13-354621  | 6        |
| Fagron    | Mannitol | 18H16-B01-357217  | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 18H16-B01-359311  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18H16-B01-3633309 | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18H16-B01-365268  | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 18J04-B05-355467  | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Mannitol        | 18j04B07-355587   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J04-B07-355587  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J04-B10-355589  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J25-B05-356984  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J25-B07-356983  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J25-B08         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18J25-B08-356984  | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L03-B03         | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L03-B03-357463  | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L03-B06-357782  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B03         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B03-358869  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B04-358870  | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B04-358879  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B05         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B05-358871  | 5               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B06-3558872 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B06-358872  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 18L21-B08-358874  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19/19-F10-366892  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19/20-F07-366390  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19/20-F12-366393  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19120-F09-366392  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19120F13366394    | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19120-F15-366395  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14-B03-360504  | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14-B04_360505  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14B04360505    | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14-B04-360505  | 4               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14-B05-360506  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19A14-B06-360507  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19B12-B02         | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 19B12-B02-359604  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19B12-B03-059605  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19B12-B03-359605  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11B02361201    | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11B02-361201   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11-B02-361201  | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11-B03-361202  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11B04361203    | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11-B04-361203  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C11-B05-361204  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C14-B02-361206  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19C14-B06321213   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19c14-B06-361213  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19D16-B03         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19D16-B03-364401  | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 19D16-B04-364402  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19D16-B05         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19E06-B05-363487  | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 19E06B06363488    | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19E06-B06-363488  | 5               |
| Fagron           | Mannitol        | 19E06-B08-363490  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19F12-B09-363871  | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 19F12-B10-363872  | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 19F12-B11         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19F12-b11-363873  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19F12-B11-363873  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19I19-F1          | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 19I19-F10         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Fagron    | Mannitol | 19I19-F10-366892   | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 19I19-F11-366893   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I19-F14-366950   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20_F13-366394   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F09          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F09-366392   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F12-366393   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F13          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19i20-f15          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F15          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19I20-F15-366395   | 4        |
| Fagron    | Mannitol | 19J09-F03          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 19J09-F08-366955   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20006F20375113     | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05-F03          | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05-F04          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05F04369845     | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05-F05-369846   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05-F06          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20B05-F06-369847   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20C06-F06          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20C06-F06-369853   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20C06-F07-369854   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16F11           | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16-F11-371552   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16-F12          | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16-F12-371553   | 4        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16-F13-371555   | 5        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16F14371554     | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20D16-F15          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20E25-F06-372224   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20E25-F07-372221   | 5        |
| Fagron    | Mannitol | 20E25-F08-372222   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12_F06_373767   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F06-373767   | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F07          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F07-373768   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F08          | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F08-373769   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F09-373770   | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F10-373771   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20F12-F-373768     | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-06           | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F03          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F03-373847   | 3        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F04-373848   | 5        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F05-373849   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F06-373987   | 5        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F08-373989   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F09          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20H21-F09-373990   | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06F13           | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06-F13          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06-F14-375107   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06-F15-375108   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06-F16          | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20J06-F21-375114   | 2        |
| Fagron    | Mannitol | 20L1115-F10-376720 | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20L15-F10          | 1        |
| Fagron    | Mannitol | 20L15-F10-376720   | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Mannitol        | 20L15-F15-376869 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 21B12F04377243   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21B12-F04-377243 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21C31-F04-378222 | 4               |
| Fagron           | Mannitol        | 21C31-F06        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21C31F04         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21D02F05         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21D02-F05        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21D02-F06-378226 | 4               |
| Fagron           | Mannitol        | 21E25-F07        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21E25f07-379700  | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21E25-F07-379700 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 21E25-F08-379701 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21f16f05379703   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21H04-F05        | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 21H04-F05-379996 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21K10-F01-380693 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 21K10-F04        | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 21K16-B11-216336 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22822F-06        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22A12-F07-381470 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22A12-F09-381478 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22A12-F14        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B01-F04        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B01-F04-381542 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F06-381606 | 5               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22F08         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F13        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F13-381720 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F14-381721 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F15        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22B22-F15-381722 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22e23f12         | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F12-382118 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F13-382119 | 3               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F14        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F14-382120 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F15        | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F15-382121 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F17-382114 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23F18382115   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F19-382117 | 4               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23-F21-382116 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 22E23F-F06       | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15-F10-382723 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15-F12-382724 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15F15382727   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15F16382728   | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15-F18-382732 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 22F15-F20        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 23A10_F03_384081 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 23A10-F09-384083 | 2               |
| Fagron           | Mannitol        | 23A10-F09-384303 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 23A10-F14-384085 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 23a24-f03-384303 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 23A24-F13-384485 | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 296196           | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 4092019Mi        | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 5-37970003       | 1               |
| Fagron           | Mannitol        | 6E11-B08-323540  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                  | Mannitol        | 720014-0001      | 2               |
| Fagron                  | Mannitol        | 720014-0002      | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | B04-3524002      | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | E611X            | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | E833Z            | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | E911K            | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | f07-3814700      | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | F08-3737609      | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | F09-3737700      | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | 17C28-B05-33361  | 1               |
| Fagron - Alliance He... | Mannitol        | 19I20-F13-366394 | 1               |
| Fagron / Noweda         | Mannitol        | 20J06-F20        | 1               |
| Fagron/ Noweda          | Mannitol        | 15A26-B01-304717 | 1               |
| Fagron/ Phoenix         | Mannitol        | 19I20-F13-366394 | 1               |
| Fagron/Noweda           | Mannitol        | 19016-B03        | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | 12E24-N08        | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | 18B23-B10-349553 | 1               |
| Fagron                  | Mannitol        | 18D09-B16-352503 | 1               |
| Fiebig/Farago           | Mannitol        | 19E06-B06-363488 | 1               |
| FIEBIG                  | Mannitol        | 191654012        | 1               |
| Fischar/Noweda          | Mannitol        | 18E25-B09        | 1               |
| Fragon/ Gehe            | Mannitol        | 18103b06357782   | 1               |
| Fragon                  | Mannitol        | 18D09-B13-352214 | 1               |
| FragonFiebig            | Mannitol        | 18A30-B07-348872 | 2               |
| Fragron/ Alliance       | Mannitol        | 19C11-B04        | 1               |
| Fragron/Noweda          | Mannitol        | 17A12-B04-330729 | 1               |
| Gatt-Koller             | Mannitol        | 1803827          | 2               |
| gehe 10.12.13           | Mannitol        | 1305043/01       | 1               |
| GEHE 24.07.2014         | Mannitol        | 1310004-02       | 1               |
| Gehe/ Eurho             | Mannitol        | 1205016-02       | 1               |
| Gehe/Euro               | Mannitol        | 1511025-01       | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 12E24-N08        | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 12J26-N15        | 1               |
| GEHE                    | Mannitol        | 130504301        | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 13E24-N01        | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 150202201        | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 1508012-01       | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 15197313         | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 1606031-01       | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 16200913         | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 17045009         | 1               |
| GEHE                    | Mannitol        | 17258808         | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 17258812         | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 17360101         | 2               |
| GEHE                    | Mannitol        | 17B08-B04-334312 | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 17F27-B05-337913 | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 17L04-B03-345230 | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 1908019-01       | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 19B12-B02-359604 | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 2008030-01       | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 21003432002      | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 2108014-01       | 2               |
| Gehe                    | Mannitol        | 22001712012      | 1               |
| Gehe                    | Mannitol        | 23A10-F13-384085 | 1               |
| Gutenberg-Apotheke      | Mannitol        | 1310004-01       | 4               |
| Gutenberg-Apotheke      | Mannitol        | 1310004-02       | 1               |
| Gutenberg-Apotheke      | Mannitol        | 13189221         | 1               |
| Hirsch                  | Mannitol        | 12305725         | 1               |
| INTERN-DROGEN           | Mannitol        | 17258812         | 1               |
| JENNE                   | Mannitol        | 17258811         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Kehr 15.09.2020         | Mannitol        | 20B05-F03-369844 | 1               |
| Kehr                    | Mannitol        | 22F15-F18        | 1               |
| Klenk                   | Mannitol        | 1211034-02       | 2               |
| Klenk                   | Mannitol        | 1606031-01       | 2               |
| Klenk                   | Mannitol        | 17360108         | 1               |
| Klenk                   | Mannitol        | 5224A110314      | 1               |
| Kögl                    | Mannitol        | 1900820          | 1               |
| Krieger                 | Mannitol        | 20F12-F10-373771 | 1               |
| Krieger                 | Mannitol        | 20L15-F15-376869 | 1               |
| Linden-Apotheke         | Mannitol        | 1205016-02       | 1               |
| Noewda                  | Mannitol        | 15197319         | 1               |
| Noweda Frechen          | Mannitol        | 20J06F13375106   | 1               |
| Noweda/Fragron          | Mannitol        | 18E25-B07-352753 | 1               |
| Noweda/Fragron          | Mannitol        | 19D16-B04        | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 11219101         | 2               |
| Noweda                  | Mannitol        | 11219138         | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1205016-02       | 2               |
| Noweda                  | Mannitol        | 12105404         | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1305043-01       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 14323124         | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1508012-01       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1511025-01       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 15B05-B06-304302 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 15I24-B05-314323 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 15K17-B01        | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 15124-B05-314323 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 16D20-B04-320487 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 16L15-B05-329316 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 17045002         | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1708005-01       | 3               |
| Noweda                  | Mannitol        | 17258812         | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1809008-02       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 18B23-B10        | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 18L03-B06-357782 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 1904025-01       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 19D16-B03        | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 20004038003      | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 21K16-B11-216336 | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | 2201036-01       | 1               |
| Noweda                  | Mannitol        | P101P102P103     | 3               |
| Noweda29.04.2015        | Mannitol        | 14323113         | 1               |
| Phagron                 | Mannitol        | 1302C004-279405  | 1               |
| PHOENIX 24.04.2014      | Mannitol        | 1310004-01       | 3               |
| Phoenix WE 10.03.17 ... | Mannitol        | 16340302         | 1               |
| Phoenix/Fragron         | Mannitol        | 17B08-B04-334314 | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 120501602        | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 1310004-01       | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 15197314         | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 15197319         | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 1708005-01       | 2               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 18265503         | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 18265506         | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 18L21-B04-358870 | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 19B12-B03        | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 19C11-B03-361202 | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 20000958001      | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 20003605013      | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 200180502        | 1               |
| Phoenix                 | Mannitol        | 200331404        | 1               |
| Phönix WE:02.08.201...  | Mannitol        | 15197313         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>           | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Phönix Gotha               | Mannitol        | 19I20-F09        | 1               |
| Phönix/ Caesar&Loret...    | Mannitol        | 20000958003      | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 120501602        | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 1211034-02       | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 12305723         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 1305043-01       | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 14051215         | 1               |
| phönix                     | Mannitol        | 14323138         | 1               |
| phönix                     | Mannitol        | 15197313         | 2               |
| PHÖNIX                     | Mannitol        | 16200923         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 16200924         | 2               |
| PHÖNIX                     | Mannitol        | 16212102         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 17045008         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 17258819         | 1               |
| PHÖNIX                     | Mannitol        | 17258821         | 1               |
| PHÖNIX                     | Mannitol        | 17258823         | 2               |
| Phönix                     | Mannitol        | 17360109         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 18265411         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 18265429         | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 18L21-B04        | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 20H21-F06-373986 | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 22822-F08        | 1               |
| PHÖNIX                     | Mannitol        | 22A12F04-381467  | 1               |
| Phönix                     | Mannitol        | 23A10-F14-384085 | 1               |
| Primavera/Phoenix          | Mannitol        | 1708005-01       | 1               |
| Retest                     | Mannitol        | 1409016-01       | 1               |
| Roquette / Gehe            | Mannitol        | E851E            | 1               |
| Roquette Lestrem/Noweda    | Mannitol        | 1508012-01       | 1               |
| Roquette Lestrem/Noweda    | Mannitol        | 1511025-01       | 1               |
| Roquette/Noweda            | Mannitol        | E235L            | 1               |
| Roquette/Phoenix           | Mannitol        | E118T            | 1               |
| Sana                       | Mannitol        | 17258809         | 2               |
| Sanac                      | Mannitol        | 1610027-01       | 1               |
| Sanacorp E.K:19,49 ...     | Mannitol        | 17045009         | 1               |
| Sanacorp 06.05.22 18,91EUR | Mannitol        | 22B01-F04-381542 | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 10974140         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 1310004-01       | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 13189215         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 14051205         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 16200903         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 16200924         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 17087916         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 17258808         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 17258809         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 17K29-B05        | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 1806024-01       | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 18265509         | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 1904025-02       | 1               |
| Sanacorp                   | Mannitol        | 22E23-F18-382115 | 1               |
| Sancorp/Euro OCT           | Mannitol        | 190425-02        | 1               |
| Shijiazhuang/Phoenix       | Mannitol        | 1901092          | 2               |
| Sonnen-Apotheke Wefe...    | Mannitol        |                  | 2               |
| Sonnen-Apotheke Wefe...    | Mannitol        | 4/2021           | 1               |
| stumpf                     | Mannitol        | 1104028-02       | 1               |
| VDL;21.11.14;3,98EUR       | Mannitol        | 13189227         | 1               |
| vwr chemicals              | Mannitol        | 20K134121        | 1               |
| vwr chemicals              | Mannitol        | 21G264113        | 1               |
| WE:16.03.2016 Sanacorp     | Mannitol        | 14323124         | 1               |
| WE:30.03.2016 Sanacorp     | Mannitol        | 14323138         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge   | Spektren |
|-------------------------|----------|----------|----------|
| WE:Sanacorp 02.09.16... | Mannitol | 16212101 | 1        |
| WE:Sanacorp 25.10.20... | Mannitol | 16212102 | 2        |
| xxxxx                   | Mannitol | xxxx     | 1        |

- 219 070 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 486 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1590            | 0              | 172 573         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3088            | 4              | 219 047         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6226 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8995 %) | 99,8706 % (> 99,7736 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20980     | 20980                  | 0,00                         | 174,21                             |
| 21884     | 21884                  | 0,00                         | 174,69                             |
| 22286     | 22286                  | 0,00                         | 175,00                             |
| 22581     | 22286                  | 2,81                         | 177,46                             |
| 22883     | 22286                  | 4,39                         | 176,18                             |
| 22884     | 22286                  | 4,97                         | 175,71                             |
| 24579     | 21884                  | 7,82                         | 184,69                             |
| 25548     | 25548                  | 0,00                         | 176,32                             |
| 26396     | 22286                  | 12,83                        | 190,33                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Melatonin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20553-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Melatonin               | 11    | 12    | 313   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 85,25                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Melatonin | 12321404         | 20834     | 40       | 20121107   |
| Caelo     | Melatonin | 12321411         | 20835     | 40       | 20121107   |
| Caelo     | Melatonin | 12321415         | 20987     | 80       | 20121107   |
| Caelo     | Melatonin | 21002239029      | 26415     | 40       | 20210723   |
| Caelo     | Melatonin | 21002239029      | 26415SI   | 40       | 20210723   |
| Euro OTC  | Melatonin | 1305029-02       | 21618     | 60       | 1411054    |
| Euro OTC  | Melatonin | 1510041          | 22237     | 60       | 20151123*  |
| Euro OTC  | Melatonin | 1709020          | 23889     | 40       | 20180105*  |
| Euro OTC  | Melatonin | 1804015          | 24128     | 40       | 20180522*  |
| Euro OTC  | Melatonin | 1804015          | 24128SI   | 40       | 20180522*  |
| Euro OTC  | Melatonin | 2101018          | 25542     | 40       | 20210202*  |
| Euro OTC  | Melatonin | 2101018          | 25542SI   | 40       | 20210202*  |
| Fagron    | Melatonin | 15G06-B03-315183 | 22892     | 40       | 20150717   |
| Fagron    | Melatonin | 15G06-B03-323733 | 22893     | 40       | 20150717   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 640 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 491 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 939 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Melatonin | 163437           | 23036                | 40       |
| Caelo     | Melatonin | 190946           | 24519                | 40       |
| Caelo     | Melatonin | 22003650         | 26487                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1610040          | 22871                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1811004          | 24330                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1906031          | 24767                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1906030          | 24802                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1909031          | 24924                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2002029          | 25148                | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2106005          | 25766                | 50       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2110002          | 25890                | 50       |
| Fagron    | Melatonin | 22I16-B05-224268 | 26458                | 40       |
| <hr/>     |           |                  |                      |          |
| Caelo     | Melatonin | 163437           | 23036SI              | 40       |
| Caelo     | Melatonin | 190946           | 24519SI              | 40       |
| Caelo     | Melatonin | 22003650         | 26487SI              | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1510041          | 22237SI <sup>†</sup> | 60       |
| Euro OTC  | Melatonin | 1811004          | 24330SI              | 39       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2002029          | 25148SI              | 40       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2106005          | 25766SI              | 50       |
| Euro OTC  | Melatonin | 2110002          | 25890SI              | 10       |
| Fagron    | Melatonin | 15G06-B03-315183 | 22892SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Melatonin | 15G06-B03-323733 | 22893SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Melatonin | 22I16-B05-224268 | 26458SI              | 40       |

- 173 304 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1566 Spektren von 437 *Apo-Ident*-Kunden aus 323 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 313 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------|
|                         | Melatonin | 192978006         | 2        |
|                         | Melatonin | 20A31-F02-372824  | 1        |
|                         | Melatonin | 20A31-F02-377484  | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239013       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239023       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239028       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239030       | 2        |
|                         | Melatonin | 21002239034       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239035       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239038       | 1        |
|                         | Melatonin | 21002239039       | 1        |
|                         | Melatonin | 2110002-01        | 4        |
|                         | Melatonin | 22003650002       | 4        |
|                         | Melatonin | 22I16-B05-228535  | 1        |
| AEP                     | Melatonin | 20001543005       | 1        |
| AHD                     | Melatonin | 21002239038       | 1        |
| Alcon Biosciences Pr... | Melatonin | APALC/MLT/170301M | 1        |
| Alliance                | Melatonin | 15254307          | 3        |
| Alliance                | Melatonin | 15254316          | 1        |
| Alliance                | Melatonin | 21002239025       | 1        |
| allianz                 | Melatonin | 15254324          | 1        |
| Alte Apotheke           | Melatonin | 15254328          | 1        |
| Anzag                   | Melatonin | 12321415          | 1        |
| apo ident               | Melatonin | 1610040-02        | 1        |
| Audor Pharma            | Melatonin | ALC/MLT/170901    | 1        |
| Audor Pharma            | Melatonin | APALC/MLT/150501M | 2        |
| Audor Pharma            | Melatonin | APALC/MLT/170901M | 2        |
| Audor Pharma            | Melatonin | APALC/MLT/17090M  | 1        |
| Bionorica Ethics        | Melatonin | APALC/MLT/170901M | 1        |
| Bombastus               | Melatonin | 18210304          | 1        |
| Caelo                   | Melatonin |                   | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 1(20001543007)    | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 10071303          | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 1126109           | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 11267102          | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 11267109          | 1        |
| Caelo                   | Melatonin | 11267110          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
| Caelo     | Melatonin | 11267111         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 11267119         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 11267120         | 4        |
| Caelo     | Melatonin | 11267121         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 11267122         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 11267126         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 117305118        | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 120009           | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 12321404         | 3        |
| Caelo     | Melatonin | 12321406         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 12321411         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 12321415         | 3        |
| Caelo     | Melatonin | 12321416         | 5        |
| Caelo     | Melatonin | 12321421         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 12321422         | 4        |
| Caelo     | Melatonin | 13167301         | 8        |
| Caelo     | Melatonin | 13167302         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 13167309         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 13167310         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 13167312         | 3        |
| Caelo     | Melatonin | 13167314         | 5        |
| Caelo     | Melatonin | 14110302         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 14110305         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 14110308         | 3        |
| Caelo     | Melatonin | 14110314         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 14110316         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 150601           | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15093001         | 7        |
| Caelo     | Melatonin | 15093002         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15093004         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15093008         | 8        |
| Caelo     | Melatonin | 15093010         | 5        |
| Caelo     | Melatonin | 15093012         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15093013         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 1514E-03554      | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 1524309          | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15254305         | 7        |
| Caelo     | Melatonin | 15254306         | 8        |
| Caelo     | Melatonin | 15254307         | 14       |
| Caelo     | Melatonin | 15254308         | 7        |
| Caelo     | Melatonin | 15254313         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15254319         | 10       |
| Caelo     | Melatonin | 15254320         | 4        |
| Caelo     | Melatonin | 15254321         | 8        |
| Caelo     | Melatonin | 15254324         | 4        |
| Caelo     | Melatonin | 15254325         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15254327         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15254328         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15254331         | 7        |
| Caelo     | Melatonin | 15254332         | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15254333         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15254336         | 4        |
| Caelo     | Melatonin | 15254338         | 6        |
| Caelo     | Melatonin | 15C20B01306077   | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15G06-B03-321298 | 2        |
| Caelo     | Melatonin | 15G06-B03-321299 | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 15G06-B03-323733 | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 160125M          | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 16121303         | 1        |
| Caelo     | Melatonin | 16266901         | 9        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Melatonin       | 16266903             | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 16266904             | 3               |
| Caelo            | Melatonin       | 16266906             | 3               |
| Caelo            | Melatonin       | 16266908             | 7               |
| Caelo            | Melatonin       | 16266909             | 10              |
| Caelo            | Melatonin       | 16266912             | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 163437/13            | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343702             | 3               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343705             | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343706             | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343707             | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343708             | 13              |
| Caelo            | Melatonin       | 16343709             | 13              |
| Caelo            | Melatonin       | 16343710             | 12              |
| Caelo            | Melatonin       | 16343711             | 4               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343712             | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 16343713             | 12              |
| Caelo            | Melatonin       | 17/28-B04-345376     | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 17/28-b04-351312     | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 1709020-01           | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305101             | 5               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305101-20180206Ma1 | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305102             | 30              |
| Caelo            | Melatonin       | 17305104             | 4               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305105             | 15              |
| Caelo            | Melatonin       | 17305106             | 13              |
| Caelo            | Melatonin       | 17305109             | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305110             | 7               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305113             | 7               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305114             | 8               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305115             | 5               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305116             | 4               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305118             | 13              |
| Caelo            | Melatonin       | 17305119             | 6               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305120             | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305121             | 5               |
| Caelo            | Melatonin       | 17305122             | 14              |
| Caelo            | Melatonin       | 17350119             | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17C22-B01-337090     | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17I28-B04-344439     | 2               |
| Caelo            | Melatonin       | 17I28-B04-345376     | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 17I28-B04-351312     | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 1810308              | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 182010312            | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210301             | 18              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210303             | 3               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210304             | 19              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210306             | 10              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210307             | 4               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210308             | 5               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210311             | 13              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210312             | 10              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210313             | 7               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210315             | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 18210318             | 11              |
| Caelo            | Melatonin       | 18210319             | 4               |
| Caelo            | Melatonin       | 191280001            | 16              |
| Caelo            | Melatonin       | 191280002            | 12              |
| Caelo            | Melatonin       | 191280003            | 1               |
| Caelo            | Melatonin       | 191280005            | 17              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                | Substanz  | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                    | Melatonin | 191280006        | 2        |
| Caelo                    | Melatonin | 191280009        | 16       |
| Caelo                    | Melatonin | 19128001         | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 19128003         | 10       |
| Caelo                    | Melatonin | 19128005         | 18       |
| Caelo                    | Melatonin | 19128006         | 20       |
| Caelo                    | Melatonin | 19128007         | 11       |
| Caelo                    | Melatonin | 192978004        | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 192978005        | 16       |
| Caelo                    | Melatonin | 192978006        | 18       |
| Caelo                    | Melatonin | 2(20001543007)   | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543005      | 8        |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543007      | 12       |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543009      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543010      | 10       |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543012      | 11       |
| Caelo                    | Melatonin | 20001543014      | 15       |
| Caelo                    | Melatonin | 20021312         | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 20021505         | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 2002239003       | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 20A31-F02-372823 | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 21000597001      | 10       |
| Caelo                    | Melatonin | 21000597002      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 21000597003      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239001      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239003      | 20       |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239004      | 2        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239005      | 14       |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239006      | 7        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239011      | 8        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239013      | 20       |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239018      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239021      | 12       |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239023      | 8        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239028      | 2        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239029      | 5        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239030      | 2        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239034      | 9        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239035      | 2        |
| Caelo                    | Melatonin | 21002239039      | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 2100223909       | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 22003650002      | 4        |
| Caelo                    | Melatonin | 2313M03554       | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | 26051805         | 1        |
| Caelo                    | Melatonin | ALC/MLT/170901   | 1        |
| Caesa / Alliance Hea...  | Melatonin | 18210306         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH     | Melatonin | 17305106         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 21002239013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 21002239035      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 17305102         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 17305106         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 18210306         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 21002239029      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 20001543012      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 20001543014      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Melatonin | 20001543010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Melatonin | 21002239013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 192978006        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 20001543007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Melatonin | 20001543009      | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge        | Spektren |
|---------------------------|-----------|---------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Melatonin | 192978006     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Melatonin | 20001543007   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Melatonin | 20001543009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Melatonin | 20001543012   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Melatonin | 21002239020   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 192978004     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21000597002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239021   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239030   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 192978006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 191280005     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 20001543010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Melatonin | 21002239013   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 1524517305113 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 17305105      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 17305106      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 17305118      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210301      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210304      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210305      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210306      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210307      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210311      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210312      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210313      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210318      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210319      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 18210320      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280001     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280002     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280003     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280005     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280006     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280008     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 191280009     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 19128003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 19128005      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 19128007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 192978004     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 192978005     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 192978006     | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543005   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543010   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543012   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 20001543014   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 2002029-01    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21000597001   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21000597002   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239003   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239004   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239005   | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239006   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239013   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239018   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239020   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz  | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-----------|-------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239021       | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239023       | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239028       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239029       | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239030       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239031       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239035       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 21002239036       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Melatonin | 22003650001       | 2        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Melatonin | 19128006191280009 | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Melatonin | 19128006          | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Melatonin | 20001543012       | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Melatonin | 20001543007       | 1        |
| Cealo/Gehe                | Melatonin | 10296624          | 1        |
| Cealo                     | Melatonin | 12321422          | 1        |
| Cealo                     | Melatonin | 20001543010       | 1        |
| Cealo                     | Melatonin | 21000597001       | 2        |
| EuRho/Gehe                | Melatonin | 2110002-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 120008            | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 12001             | 2        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 120400302         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1204003-02        | 12       |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1305029-01        | 8        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1407028-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1407028-02        | 3        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 151004101         | 3        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1510041-01        | 7        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 15254316          | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 161004001         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1610040-01        | 6        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1610040-02        | 5        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 17/28-B04-344440  | 2        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 170007            | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1709020-01        | 14       |
| Euro OTC                  | Melatonin | 170920-01         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 17305106          | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 17I28-B04-360883  | 2        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 180401501         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1804015-01        | 7        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1804015-02        | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 190603001         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1906030-01        | 12       |
| Euro OTC                  | Melatonin | 190903101         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 1909031-01        | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 200202901         | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2002029-01        | 26       |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2101018           | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2101018-01        | 7        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2106005           | 1        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2106005-01        | 5        |
| Euro OTC                  | Melatonin | 2110002-01        | 11       |
| Euro OTC                  | Melatonin | 71296             | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 11/26-N07         | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 11F09-N02         | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 120009            | 2        |
| Fagron                    | Melatonin | 12G19-N03         | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 12I28-B04-361873  | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 12K13-N02         | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 1305029-01        | 1        |
| Fagron                    | Melatonin | 13D12N10          | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Melatonin       | 13D12-N10        | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 13e22-n12        | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 13E22N12         | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 13E22-N12        | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 13H21-N06        | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 13H21-N065x      | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 13H29-B03        | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 13H29-B03-291180 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 14G18-B01-297242 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 14G18-B01-297244 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 14G18-B01-297245 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 150002           | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-306077 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-306078 | 3               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-308426 | 3               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-308427 | 5               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-308428 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 15C20-B01-327131 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 15G06-B03-315183 | 5               |
| Fagron           | Melatonin       | 15G06-B03-318398 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 15G06-B03-321298 | 3               |
| Fagron           | Melatonin       | 15G06-B03-321299 | 5               |
| Fagron           | Melatonin       | 15G06-B03-323733 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 16343702         | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 16343708         | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 16G06-B01-324743 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 16G06-B01-327131 | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 16G06-B01-329142 | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-344438 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-344439 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-344440 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-347315 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-348747 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-353566 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17/28-B04-359318 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 170007           | 5               |
| Fagron           | Melatonin       | 17128-B04-344439 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17128-B04-355634 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17128B0436869    | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 1728B04347313    | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 1728B04360882    | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17C22-B01-337089 | 3               |
| Fagron           | Melatonin       | 17C22-B01-337090 | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 17C22-B01-337091 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28            | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04        | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-344439 | 5               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-344440 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-347314 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-348747 | 3               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-351312 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-352328 | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-353566 | 4               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-355634 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-355635 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-356971 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-359317 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-359318 | 1               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-360883 | 2               |
| Fagron           | Melatonin       | 17I28-B04-361869 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron                  | Melatonin | 17I28B04361873   | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 17I28-B04-361873 | 2        |
| Fagron                  | Melatonin | 17I28-B04        | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 17I28-B04-360883 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 19002851         | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 19003987         | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 1906030-01       | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 191280006        | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 19K04-F01        | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 19K04-F01/370622 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 19K04-F01-370622 | 6        |
| Fagron                  | Melatonin | 19K04-F01-370623 | 2        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02        | 3        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02-372822 | 2        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02-372823 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02-372824 | 3        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02-373915 | 2        |
| Fagron                  | Melatonin | 20A31-F02-377485 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 21/24-Bo1-215466 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 21I24-B01-215466 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 21I24-B01-215649 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 21I24-B01-215649 | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | 22A12-B09-219594 | 2        |
| Fagron                  | Melatonin | B01-2156409      | 1        |
| Fagron                  | Melatonin | F01-3706202      | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG     | Melatonin | 16G06-B01-324743 | 1        |
| Fargon/AHD              | Melatonin | 17I28-B04-356971 | 1        |
| Farmalabor / Farmalabor | Melatonin | P1201556-000     | 1        |
| Farmalabor              | Melatonin | P1800033-000     | 1        |
| Farmalabor              | Melatonin | R1804925         | 1        |
| Fgron                   | Melatonin | 12G19-N03        | 1        |
| GEHE 22.03.2014         | Melatonin | 13167302         | 1        |
| Gehe am 10.03.14        | Melatonin | 13167301         | 2        |
| Gehe amax               | Melatonin | 1709020-01       | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 11/26-N07        | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 11L21-N04        | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 12G19-N03        | 2        |
| Gehe                    | Melatonin | 13D12-N10        | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 13E22-N12        | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 1510041-01       | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 15254324         | 1        |
| GEHE                    | Melatonin | 17I28-B04        | 1        |
| GEHE                    | Melatonin | 17I-28-B04       | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 18210311         | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 18210320         | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 19128003         | 5        |
| gehe                    | Melatonin | 21002239005      | 1        |
| GEHE                    | Melatonin | 21002239028      | 1        |
| Gehe                    | Melatonin | 21002239039      | 1        |
| gepepharm               | Melatonin | 15G06-B03-315183 | 1        |
| Ichthyol Gesellschaft   | Melatonin | 16343708         | 1        |
| Inresa                  | Melatonin | 110005           | 1        |
| Jacoby Gatt-Koller      | Melatonin | 22J00616         | 1        |
| Koisser                 | Melatonin | 140202           | 2        |
| KS Pharma               | Melatonin | XPS130428        | 1        |
| Noweda                  | Melatonin | 18210304         | 1        |
| Noweda                  | Melatonin | 18210318         | 1        |
| Noweda                  | Melatonin | 21002239006      | 1        |
| Phoenix 03.04.2014      | Melatonin | 12J19-N02        | 1        |
| PHOENIX 14.04.2014      | Melatonin | 13E22-N12        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------|
| Phoenix/Caesar & Lor... | Melatonin | 21002239028       | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 15C20-B01         | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 16266903          | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 18210315          | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 191421112         | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 200480406         | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 200811308         | 1        |
| Phoenix                 | Melatonin | 3368              | 1        |
| Phönix 02.01.15         | Melatonin | 13H21-N06         | 1        |
| Phönix 02.01.2014       | Melatonin | 1204003-02        | 1        |
| Phönix Gotha            | Melatonin | 19128005          | 1        |
| Phönix                  | Melatonin | 11267111          | 1        |
| phönix                  | Melatonin | 15254308          | 1        |
| Phönix                  | Melatonin | 17305115          | 1        |
| Phönix                  | Melatonin | 18210303          | 2        |
| Phönix                  | Melatonin | APALC/MCT17030111 | 1        |
| Sanacorp Verbund        | Melatonin | 20A31-F02-372823  | 1        |
| Sanacorp WE: 17.0518... | Melatonin | 1709020-01        | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin |                   | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 11267119          | 1        |
| sanacorp                | Melatonin | 14110320          | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 161004001         | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 161004002         | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 17I28-B04         | 3        |
| Sanacorp                | Melatonin | 17I28-B04-360883  | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 18210318          | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 20001543007       | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 20001543012       | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | 21002239036       | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | APALC/MLT/161101M | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | APALC/MLT/170301M | 2        |
| Sanacorp                | Melatonin | APALC/MLT/170901M | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | APMLT170901M      | 1        |
| Sanacorp                | Melatonin | MLT/SEP/170901    | 1        |
| Sanaorp                 | Melatonin | 16343707          | 1        |
| SWATI/Phoenix           | Melatonin | 2002029-01        | 1        |
| WE Sanacorp 28.11..2... | Melatonin | 15254324          | 1        |

- 220 596 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 986 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melatonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 640             | 0              | 148 491         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 939             | 0              | 173 304         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1536            | 30             | 220 596         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0625 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3610 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,0843 % (> 97,8927 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20834     | 22237              | 28,32                     | 233,05                          |
| 20835     | 21618              | 9,67                      | 204,92                          |
| 20987     | 21618              | 5,86                      | 207,60                          |
| 21618     | 21618              | 0,00                      | 209,94                          |
| 22237     | 22237              | 0,00                      | 208,45                          |
| 22892     | 22237              | 3,51                      | 210,33                          |
| 22893     | 22237              | 5,22                      | 212,00                          |
| 23889     | 23889              | 0,00                      | 207,63                          |
| 24128     | 24128              | 0,00                      | 208,23                          |
| 25542     | 25542              | 0,00                      | 213,12                          |
| 26415     | 24128              | 9,17                      | 206,42                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Menthol**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20036-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Menthol; Levomenthol; Levomentholum; Mentholum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Menthol                 | 11    | 17    | 408   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Menthol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|        | Art der Abgrenzung                                     |
|--------|--------------------------------------------------------|
| Thymol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 122,54                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Menthol  | 13377404   | 21443     | 60       | 20131212   |
| Caelo     | Menthol  | 181522     | 24233     | 40       | 20180625*  |
| Caelo     | Menthol  | 2000170    | 25217     | 40       | 20200608*  |
| Euro OTC  | Menthol  | 1403022-02 | 21601     | 45       | 20140408   |
| Euro OTC  | Menthol  | 1509045    | 21932     | 60       | 20151008*  |
| Euro OTC  | Menthol  | 1603024    | 22657     | 40       | 20160429*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Menthol  | 1608012          | 22825     | 40       | 20160902*  |
| Euro OTC  | Menthol  | 2103009          | 25591     | 40       | 20210322*  |
| Euro OTC  | Menthol  | 2204013          | 26091     | 40       | 20220517*  |
| Euro OTC  | Menthol  | 2204013          | 26091SI   | 20       | 20220517*  |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-T04-044769 | 23596     | 40       | 20170116   |
| Fagron    | Menthol  | 18L04-T06-065445 | 24690     | 40       | 20181217   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 505 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 626 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 765 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Menthol  | 160956   | 22452     | 60       |
| Caelo     | Menthol  | 170927   | 23312     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 171889   | 23668     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 183286   | 24666     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 192453   | 24877     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 20003371 | 25617     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 21000696 | 25655     | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 22000117 | 26019     | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1701014  | 23005     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------|------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Menthol  | 1705022          | 23427              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1802003          | 23951              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1905013          | 24599              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1912006          | 25089              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 2009021          | 25425              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 2301002          | 26515              | 40       |
| Euro OTC  | Menthol  | 2307028          | 26869              | 40       |
| Fagron    | Menthol  | 22L03-B08-227346 | 26537              | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 170927           | 23645              | 40       |
| Caelo     | Menthol  | 22000117         | 26019SI            | 10       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1403022-02       | 21601 <sup>†</sup> | 15       |

- 173 478 Spektren aus insgesamt 3449 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2268 Spektren von 980 *Apo-Ident*-Kunden aus 420 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 408 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
|           | Menthol  | 1291910          | 1        |
|           | Menthol  | 21000696016      | 1        |
|           | Menthol  | 21000730016      | 1        |
|           | Menthol  | 220003309003     | 1        |
|           | Menthol  | 22002585003      | 1        |
|           | Menthol  | 22003309002      | 1        |
|           | Menthol  | 22003309003      | 1        |
|           | Menthol  | 22003309007      | 1        |
|           | Menthol  | 2204013-01       | 2        |
|           | Menthol  | 22A14-B05-219347 | 3        |
|           | Menthol  | 22F02-B11        | 1        |
|           | Menthol  | 22F02-B11-222586 | 2        |
|           | Menthol  | 22F02-B11-22586  | 1        |
|           | Menthol  | 2301002-01       | 9        |
|           | Menthol  | 2301002-02       | 1        |
| 08639701  | Menthol  | 2301002-01       | 1        |
| 11,22     | Menthol  | 21C12-B03-211790 | 1        |
| AHD       | Menthol  | 1305010-01       | 1        |
| AHD       | Menthol  | 18128014         | 1        |
| AHD       | Menthol  | 21000696018      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------|------------------|----------|
| Alliance Health 14.04..14 | Menthol  | 1305010-02       | 1        |
| Alliance Healthcare       | Menthol  | 15363804         | 1        |
| alliance                  | Menthol  | 21000730009      | 1        |
| Andreas Imhof             | Menthol  | 8052015          | 1        |
| Anzag                     | Menthol  | 12/19-N10        | 1        |
| Anzag                     | Menthol  | 16L20-T04-044769 | 1        |
| Apo-ident                 | Menthol  | 1509045-03       | 1        |
| apo-ident                 | Menthol  | 1705022-01       | 1        |
| apoident                  | Menthol  | 1807044-01       | 1        |
| Audor Pharma              | Menthol  | 200902102        | 1        |
| beyvers                   | Menthol  | 16095613         | 1        |
| Bombastus                 | Menthol  | 16095620         | 1        |
| Bombastus                 | Menthol  | 16L20-T04-053177 | 1        |
| Caeelo/Noweda             | Menthol  | 20000970006      | 1        |
| Caele                     | Menthol  | 2004420002       | 1        |
| Caelo                     | Menthol  |                  | 4        |
| Caelo                     | Menthol  | 1/AD1            | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 10008029-02      | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 10157615         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 1046973          | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 1087209          | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 11091405         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 1115262          | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 1119I-01855      | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 11202901         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 11202910         | 5        |
| Caelo                     | Menthol  | 12020402         | 5        |
| Caelo                     | Menthol  | 1202041          | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 12020410         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 12020411         | 8        |
| Caelo                     | Menthol  | 1204036-01       | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 12246203         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 12246204         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 12246205         | 8        |
| Caelo                     | Menthol  | 12246211         | 3        |
| Caelo                     | Menthol  | 130501001        | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13102001         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13103802         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13103901         | 24       |
| Caelo                     | Menthol  | 13159104         | 4        |
| Caelo                     | Menthol  | 13159105         | 20       |
| Caelo                     | Menthol  | 13159110         | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 1320260          | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377402         | 3        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377404         | 17       |
| Caelo                     | Menthol  | 13377407         | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377408         | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377409         | 9        |
| Caelo                     | Menthol  | 133774112        | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377412         | 3        |
| Caelo                     | Menthol  | 13377413         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13D1N09          | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 13G09-N09        | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 1403022-01       | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 1403022-02       | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 1410004-01       | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 1410004-02       | 2        |
| Caelo                     | Menthol  | 14183004         | 14       |
| Caelo                     | Menthol  | 14183006         | 1        |
| Caelo                     | Menthol  | 14183008         | 3        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Menthol         | 14183011         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 14183012         | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 14183014         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 14183017         | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 14183020         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1507601          | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15076101         | 8               |
| Caelo            | Menthol         | 15076104         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15076106         | 12              |
| Caelo            | Menthol         | 15076112         | 10              |
| Caelo            | Menthol         | 15076113         | 9               |
| Caelo            | Menthol         | 15076115         | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 15076118         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 15076215         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15076219         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1509045-03       | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15286201         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15286205         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15286209         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15286212         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 15286216         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 15363803         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 15363804         | 11              |
| Caelo            | Menthol         | 15363805         | 11              |
| Caelo            | Menthol         | 15363809         | 8               |
| Caelo            | Menthol         | 15363810         | 13              |
| Caelo            | Menthol         | 15363815         | 16              |
| Caelo            | Menthol         | 1536815          | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1603024-01       | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 160719M          | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1608012-01       | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 1608012-02       | 4               |
| Caelo            | Menthol         | 16081805         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 160956           | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095601         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095602         | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 16095603         | 5               |
| Caelo            | Menthol         | 16095604         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095606         | 17              |
| Caelo            | Menthol         | 16095609         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095613         | 13              |
| Caelo            | Menthol         | 16095614         | 16              |
| Caelo            | Menthol         | 16095616         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095617         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 16095619         | 17              |
| Caelo            | Menthol         | 16095620         | 9               |
| Caelo            | Menthol         | 160956217188904  | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16095625         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 16098614         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 161202M/15076111 | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 16L20-T04-053177 | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1701014-01       | 3               |
| Caelo            | Menthol         | 170101402        | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1701014-02       | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 170502201        | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 1705022-01       | 9               |
| Caelo            | Menthol         | 17072001         | 1               |
| Caelo            | Menthol         | 17078004         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 17078006         | 2               |
| Caelo            | Menthol         | 17078009         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Menthol  | 170822M/16095616   | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 17188903           | 25       |
| Caelo     | Menthol  | 171889035483       | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 17188904           | 24       |
| Caelo     | Menthol  | 17188906           | 4        |
| Caelo     | Menthol  | 17328803           | 5        |
| Caelo     | Menthol  | 17328804           | 19       |
| Caelo     | Menthol  | 17351501           | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 17351505           | 7        |
| Caelo     | Menthol  | 17351506           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 1738804            | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 1802003-01         | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 18128007           | 5        |
| Caelo     | Menthol  | 18128008           | 7        |
| Caelo     | Menthol  | 18128009           | 19       |
| Caelo     | Menthol  | 18128012           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18128014           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18128015           | 20       |
| Caelo     | Menthol  | 18128015P-190718-7 | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18152202           | 4        |
| Caelo     | Menthol  | 18152205           | 5        |
| Caelo     | Menthol  | 18152210           | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 18152214           | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 18152216           | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 1832605            | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18326805           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18328601           | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 18328604           | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 18328605           | 29       |
| Caelo     | Menthol  | 18328610           | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 18328611           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18328612           | 28       |
| Caelo     | Menthol  | 1838605            | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 18L04-T06-065445   | 2        |
| Caelo     | Menthol  | 190501301          | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 190513-02          | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 19051401           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 19091805           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 19162801           | 6        |
| Caelo     | Menthol  | 19245006           | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 1924530006         | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 192453006          | 24       |
| Caelo     | Menthol  | 192977003          | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 192977004          | 8        |
| Caelo     | Menthol  | 20000970006        | 4        |
| Caelo     | Menthol  | 20001704005        | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 20004049004        | 5        |
| Caelo     | Menthol  | 20004049007        | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 20004420002        | 19       |
| Caelo     | Menthol  | 20004420003        | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 2000442002         | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 20044200002        | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 20200712-2         | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 20E22-B02-2025100  | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 21000696007        | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 21000696010        | 6        |
| Caelo     | Menthol  | 210006960100       | 1        |
| Caelo     | Menthol  | 21000696012        | 5        |
| Caelo     | Menthol  | 21000696015        | 3        |
| Caelo     | Menthol  | 21000696016        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz | Charge              | Spektren |
|--------------------------|----------|---------------------|----------|
| Caelo                    | Menthol  | 21000696017         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730002         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730003         | 17       |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730007         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730009         | 6        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730011         | 9        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730012         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 21000730016         | 6        |
| Caelo                    | Menthol  | 2100073011          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 2100080011          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 2100696007          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 211227(21000730003) | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 21C12-B03-211790    | 3        |
| Caelo                    | Menthol  | 21C12-B03-2117900   | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 22003309003         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 2204013-01          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 22042002            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 220622(21000730009) | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 2416                | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 25041402            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 25051301            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 29121103            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 314Q01855           | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 3912A-01855         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 4137664             | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 5117A-01855         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 515M-01855          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 5315I-01855         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 617E-01855          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 62470307            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 687711              | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 7111201             | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 72173258            | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 750137              | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 814A-01855          | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 90(17328804)        | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 91(18128009)        | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 92(18128015)        | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 930716              | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 97(192453006)       | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | 98(20004420002)     | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | AP210305-02         | 1        |
| Caelo                    | Menthol  | IntCh311052         | 1        |
| Caeolo/Gehe              | Menthol  | 16096619            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH     | Menthol  | 15076101            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 20004049007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 21000696010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 21000730009         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 11202910            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 12020402            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 12020411            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 13103901            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 18128009            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 18328605            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 1912006-01          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/A   | Menthol  | 21003010002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Menthol  | 192453006           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Menthol  | 21000730003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 20004420002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Menthol  | 18328612            | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 20004420002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000730011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Menthol         | 20004049007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Menthol         | 18128015      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Menthol         | 191628        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Menthol         | 20004049007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Menthol         | 21000696010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Menthol         | 21000730016   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 18328605      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | AP220321-05   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Nowe | Menthol         | 20001704005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 18152202      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 18328605      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000730003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 192453006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 20000970006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 20004049004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 192977004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 192453006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 20004420002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000696012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000730003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 22003309003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Menthol         | 20000970006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 17328804      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 192453006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 20004049004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000730006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | 21000730016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Menthol         | AP210401-02   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 17328804      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18128007      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18128009      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18128015      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18152210      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 183286001     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328603      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328604      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328605      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328610      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328611      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 18328612      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 1905013-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 19162801      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 192453004     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 192453006     | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 192453008     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 192977004     | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20000970007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20001704005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20004049004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20004049007   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20004420001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20004420002   | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 20004420003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 21000696010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 21000696012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 21000730003   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 21000730009   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Menthol         | 21000730010   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>     | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>  | <b>Spektren</b> |
|----------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH | Menthol         | 21000730011    | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH | Menthol         | 21000730016    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Menthol         | 22003309004    | 2               |
| Caesar & Loretz      | Menthol         | 15363809       | 1               |
| Caesar & Loretz      | Menthol         | 18128007       | 1               |
| Caesar&Lorenz        | Menthol         | 21000696007    | 1               |
| Caesar&Loretz,Phönix | Menthol         | 15076106       | 1               |
| Caesar/Noweda        | Menthol         | 12020403       | 1               |
| Caesar/Noweda        | Menthol         | 12246211       | 1               |
| Caesar/Noweda        | Menthol         | 15076111       | 2               |
| Cealo                | Menthol         | 1705022-01     | 1               |
| Celo/AHD             | Menthol         | 16095620       | 1               |
| Defektur             | Menthol         | 18328612       | 1               |
| E Plus               | Menthol         | 1705022-01     | 1               |
| Eur Rho              | Menthol         | 1912006-01     | 1               |
| EuRho/ Gehe          | Menthol         | 1807044-01     | 1               |
| EuRho/ Noweda        | Menthol         | 2009021-01     | 1               |
| EuRho/Alliance       | Menthol         | 1701014-01     | 1               |
| EuRho/Alliance       | Menthol         | 1905013-02     | 1               |
| EuRho/Fiebig         | Menthol         | 1905013-01     | 1               |
| EuRho/Fiebig         | Menthol         | 2103009-02     | 1               |
| EuRho/Gehe           | Menthol         | 1807044-01     | 1               |
| EuRho/Jenne          | Menthol         | 180704401      | 1               |
| EuRho/Jenne          | Menthol         | 2103009-01euri | 1               |
| EuRho/Phönix         | Menthol         | 1146105        | 1               |
| Eurho/Phönix         | Menthol         | 2009021-01     | 1               |
| Eurho/Sanacorp       | Menthol         | 1802003-01     | 1               |
| EuRho/sanacorp       | Menthol         | 1905013-01     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1046973        | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1204036-02     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1305010-01     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1603024-01     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1701014-02     | 1               |
| Eurho                | Menthol         | 170502201      | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1705022-01     | 2               |
| EuRho                | Menthol         | 1905013-01     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 1912006-01     | 1               |
| euRho                | Menthol         | 200902101      | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 2103009-03     | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 2910A-01855    | 1               |
| EuRho                | Menthol         | 915A-01855     | 1               |
| Eurho-Phönix         | Menthol         | 2204013-01     | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1001505        | 3               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1001506        | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1002019-03     | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1008029-01     | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1046973        | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1087209        | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1105028-01     | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1111020-01     | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1146105        | 6               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1178546        | 2               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1201416        | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1204036-01     | 8               |
| Euro OTC             | Menthol         | 120403602      | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1204036-02     | 3               |
| Euro OTC             | Menthol         | 120-4036-02    | 2               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1204036-1      | 1               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1210017-01     | 4               |
| Euro OTC             | Menthol         | 1210017-02     | 12              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Menthol  | 1221331          | 5        |
| Euro OTC  | Menthol  | 130501001        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1305010-01       | 7        |
| Euro OTC  | Menthol  | 130501002        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1305010-02       | 6        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1310J-01855      | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1337745          | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 140302201        | 2        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1403022-01       | 2        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1403022-02       | 11       |
| Euro OTC  | Menthol  | 14030222-02      | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 140322-01        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 141000401        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1410004-01       | 20       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1410004-02       | 12       |
| Euro OTC  | Menthol  | 15020006-02      | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1502006          | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 150200601        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1502006-01       | 18       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1502006-02       | 17       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1509045          | 2        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1509045-01       | 4        |
| Euro OTC  | Menthol  | 150904502        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1509045-02       | 11       |
| Euro OTC  | Menthol  | 15-0904502       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1509045-03       | 15       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1602024-01       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1603021-01       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1603024-01       | 46       |
| Euro OTC  | Menthol  | 160801201        | 2        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1608012-01       | 25       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1608012-02       | 13       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1608012-1        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1608012-12       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 16095614         | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 16L20-T04-053177 | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1701014_01       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 17010140         | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 170101401        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1701014-01       | 20       |
| Euro OTC  | Menthol  | 170101402        | 4        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1701014-02       | 23       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1701014-2        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 170104-01        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 17050022-01      | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1705022          | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 170502201        | 2        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1705022-01       | 48       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1705022011       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1705022-1        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1802003          | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1802003/01       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 180200301        | 4        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1802003-01       | 57       |
| Euro OTC  | Menthol  | 1807044_01       | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 180704401        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1807044-01       | 44       |
| Euro OTC  | Menthol  | 180704402        | 1        |
| Euro OTC  | Menthol  | 1807044-02       | 5        |
| Euro OTC  | Menthol  | 18121718         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Menthol         | 182003-01         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 1905013           | 2               |
| Euro OTC         | Menthol         | 1905013_01        | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 190501301         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 1905013-01        | 28              |
| Euro OTC         | Menthol         | 1905013-02        | 17              |
| Euro OTC         | Menthol         | 1905013-023       | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 191080810         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 1912006-01        | 47              |
| Euro OTC         | Menthol         | 1912006-1         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 195013-01         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 1987209           | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 20009021          | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 200902101         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2009021-01        | 56              |
| Euro OTC         | Menthol         | 2009021-02        | 11              |
| Euro OTC         | Menthol         | 20116             | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2103009           | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 210300901         | 4               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2103009-01        | 35              |
| Euro OTC         | Menthol         | 2103009-02        | 11              |
| Euro OTC         | Menthol         | 2103009-03        | 12              |
| Euro OTC         | Menthol         | 220401301         | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2204013-01        | 7               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2204013-02        | 5               |
| Euro OTC         | Menthol         | 2301002-01        | 3               |
| Euro OTC         | Menthol         | 25021709          | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 5116U-01855       | 4               |
| Euro OTC         | Menthol         | 6102014B          | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 696773            | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 721123            | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 807044-011        | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 807862            | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 858607            | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 902-012           | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | 973192            | 3               |
| Euro OTC         | Menthol         | B02-2025100       | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | EN/20/01001       | 1               |
| Euro OTC         | Menthol         | PM14              | 1               |
| Euro Ph. / Gehe  | Menthol         | 1701014-02        | 1               |
| Euro/Jenne       | Menthol         | 1807044-02        | 1               |
| Euro/Phönix      | Menthol         | 1905013-02        | 1               |
| Euron            | Menthol         | 1705022-01        | 1               |
| Euron            | Menthol         | 1905013-02        | 1               |
| Euroo/Phönix     | Menthol         | 210300901         | 1               |
| Europharm        | Menthol         | 130501-01         | 1               |
| F/P              | Menthol         | 20E22B022025010   | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 1084145           | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 1115262           | 4               |
| Fagron           | Menthol         | 11C01-N01         | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 11G19-N07         | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 12/19-N10         | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 12/19-N100554/560 | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 1201416           | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 1219-N10          | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 1247454           | 2               |
| Fagron           | Menthol         | 1289677           | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 12C05-N03         | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 12Cos-N03         | 1               |
| Fagron           | Menthol         | 12D23-N06         | 6               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Fagron    | Menthol  | 12F01-N14          | 3        |
| Fagron    | Menthol  | 12G20-N02          | 3        |
| Fagron    | Menthol  | 12I19-N10          | 2        |
| Fagron    | Menthol  | 13D16-N09          | 7        |
| Fagron    | Menthol  | 13D16-N090631/1300 | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 13G09-N09          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 13G09-N090204/520  | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 13J21-N04          | 2        |
| Fagron    | Menthol  | 13016-N09          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 14100041-01        | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 14H29-M02          | 11       |
| Fagron    | Menthol  | 14H29-M04          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 15076101           | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 15076115           | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 1509045-03         | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-T04          | 4        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-T04-044469   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20T04044769     | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-T04-044769   | 22       |
| Fagron    | Menthol  | 16120T04-053177    | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20T04053177     | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-T04-053177   | 13       |
| Fagron    | Menthol  | 16L20-To4          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 1701014-02         | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 1804T06065445      | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 1807044-01         | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 180L04-T06-065445  | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18204-T06          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18G02T30           | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18G02-T30          | 3        |
| Fagron    | Menthol  | 18G02-T30-062159   | 25       |
| Fagron    | Menthol  | 18L04-T0-065445    | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18L04T06           | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18L04-T06          | 2        |
| Fagron    | Menthol  | 18L04-T06-065445   | 33       |
| Fagron    | Menthol  | 18104-to6-065445   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18L20-T04          | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 18L04-T06-65445    | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 20a31-b05-196609   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 20A31-b05-196609   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 20A31-B05-196609   | 15       |
| Fagron    | Menthol  | 20E22-B02202510    | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 20E22-B02-202510   | 11       |
| Fagron    | Menthol  | 20e22-bo2-202510   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21/13-B03-219346   | 2        |
| Fagron    | Menthol  | 2113-B03           | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 2113-B03-219346    | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21C12-B03          | 3        |
| Fagron    | Menthol  | 21c12-b03-211790   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21c12-B03-211790   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21C12-B03-211790   | 12       |
| Fagron    | Menthol  | 21c12-bo3-211790   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21C12-B03-211790   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 21I13-B03          | 3        |
| Fagron    | Menthol  | 21I13-B03_219346   | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 22A14-B05-219347   | 6        |
| Fagron    | Menthol  | 3-21934006         | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 750137             | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 778301             | 1        |
| Fagron    | Menthol  | 858607             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                 | Menthol         | 976035           | 1               |
| Fagron                 | Menthol         | B02-2025100      | 1               |
| Fagron                 | Menthol         | B03-2117900      | 2               |
| Fagron                 | Menthol         | B03-2193406      | 5               |
| Fargo/Gehe             | Menthol         | 18G02-T30062159  | 1               |
| Fargo/Gehe             | Menthol         | B03-2117900      | 1               |
| Fargon/ Noweda         | Menthol         | 13D16-N09        | 1               |
| Fargon/GEHE            | Menthol         | 18L04-T06-065445 | 1               |
| Fargon                 | Menthol         | 18G02-T30-062159 | 1               |
| Fargon                 | Menthol         | 18L04-T06-065445 | 1               |
| Fargon                 | Menthol         | 20A31-B05-196609 | 1               |
| Fargon                 | Menthol         | B05-1966009      | 1               |
| Fiebig                 | Menthol         | 16095625         | 1               |
| Fiebig                 | Menthol         | 1705022-01       | 1               |
| Fiebig                 | Menthol         | 17328803         | 1               |
| Fiebig                 | Menthol         | 18L04-T06-065445 | 1               |
| Finteler Apotheke      | Menthol         | 16095614         | 1               |
| Finze                  | Menthol         | 9221710          | 1               |
| Fragon/Sanacorp        | Menthol         | 16L20-T04-053177 | 1               |
| Frey & Lau GmbH/Noweda | Menthol         | 1509045-03       | 2               |
| Frey + Lau GmbH/AHD    | Menthol         | 20A31-B05-196609 | 1               |
| Frey*Lau GmbH          | Menthol         | 1305010-01       | 1               |
| Frey*Lau GmbH          | Menthol         | 973192           | 1               |
| Frey+Lau GmbH / Noweda | Menthol         | 2009021-01       | 1               |
| Frey+Lau GmbH Noweda   | Menthol         | 1178546          | 1               |
| Frey+Lau GmbH/Gehe     | Menthol         | 1001505          | 1               |
| Frey+Lau GmbH/Noweda   | Menthol         | 1221331          | 1               |
| Frey+Lau GmbH          | Menthol         | 1178546          | 1               |
| Frey+Lau GmbH          | Menthol         | 1509045-02       | 1               |
| Frey+Lau GmbH          | Menthol         | 1603024-01       | 1               |
| frey+Lau/jenne         | Menthol         | 1087209          | 1               |
| Frey+Lau               | Menthol         | 926636           | 1               |
| Gehe / Ensbona         | Menthol         | 16L20-T04-044769 | 1               |
| Gehe/ 27.10.12 EuRho   | Menthol         | 11219216         | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 12020411         | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 13377412         | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 13D16-N09        | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 1502006-02       | 2               |
| Gehe                   | Menthol         | 1608012-01       | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 16095602         | 1               |
| GEHE                   | Menthol         | 16L20-T04-044769 | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 1705022-01       | 2               |
| Gehe                   | Menthol         | 1802003-01       | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 18128009         | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 18128015         | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 18G02-T30-062159 | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 1905013-01       | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 1905013-02       | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 21000696012      | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 2103009-01       | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 22A14-B05-219347 | 1               |
| Gehe                   | Menthol         | 22F02-B11-222586 | 1               |
| GEHE                   | Menthol         | B03-2193406      | 1               |
| Geibo/Euro 24.1.17     | Menthol         | 1608012-01       | 3               |
| GUMO                   | Menthol         | 20004420002      | 1               |
| Hageda                 | Menthol         | 20A31-B05-196609 | 1               |
| Hedinger/Phönix        | Menthol         | 17328802         | 1               |
| Hepart                 | Menthol         | 1608012-02       | 1               |
| Ichthyol / Phoenix     | Menthol         | 16095603         | 1               |
| Imhof                  | Menthol         | 15-5401          | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz | Charge               | Spektren |
|-------------------------|----------|----------------------|----------|
| Jenne                   | Menthol  | 180200301            | 1        |
| Kehr                    | Menthol  | 16095613             | 1        |
| Kehr                    | Menthol  | 16095620             | 1        |
| Kehr                    | Menthol  | 1802003-01           | 1        |
| Kehr                    | Menthol  | 2204013-01           | 1        |
| Kloster Apotheke        | Menthol  | 9999999999           | 1        |
| L10                     | Menthol  | 1705022-01           | 1        |
| L12                     | Menthol  | 1603024-01           | 1        |
| L12                     | Menthol  | 1802003-01           | 1        |
| L12                     | Menthol  | 1807044-01           | 1        |
| Menthol/Phoenix         | Menthol  | 16L20-T04-044769     | 1        |
| Nachprüfung             | Menthol  | 123456               | 1        |
| Nachprüfung             | Menthol  | 28511041             | 1        |
| Norex Flavours Pvt. ... | Menthol  | 15286205             | 2        |
| Norex Flavours Pvt. ... | Menthol  | 15286207             | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1001505              | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1204036-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1410004-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 15363809             | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1701014-02           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1705022-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 17188904             | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1807044              | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 180704401            | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1807044-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1807044-02           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 1905013-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 20004049007          | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 2009021              | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 2103009-02           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 21C12-B03            | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 21C12-B03-211790     | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 22002986002          | 1        |
| NOWEDA                  | Menthol  | 2204013-01           | 1        |
| Noweda                  | Menthol  | 22F02-B11-222586     | 1        |
| Pala                    | Menthol  | 1802003-01           | 1        |
| Ph.Eur.9.0              | Menthol  | 1912006-01           | 1        |
| Phoenix 15.04.2014      | Menthol  | 12246211             | 1        |
| Phoenix/Cealo           | Menthol  | 1509045-01/4116F-018 | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 1146105              | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 1403022-02           | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 16095617             | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 16095619             | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 16095625             | 1        |
| phoenix                 | Menthol  | 180704401            | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 1905013-01           | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 2204013-02           | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 3127                 | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | 750137               | 1        |
| Phoenix                 | Menthol  | B04-2029402          | 1        |
| Phönix Gotha            | Menthol  | 1410004-01           | 1        |
| Phönix Gotha            | Menthol  | 18L04-T06-065445     | 1        |
| Phönix/EuRo             | Menthol  | 2009021-01           | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 12246204             | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 13159105             | 1        |
| phönix                  | Menthol  | 15363805             | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 1608012-02           | 1        |
| Phonix                  | Menthol  | 1802003-01           | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 1802003-01           | 2        |
| Phönix                  | Menthol  | 1807044-01           | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Phönix                  | Menthol  | 18128015         | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 1905013-01       | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 1912006-01       | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 2009021-01       | 1        |
| Phönix                  | Menthol  | 2103009-01       | 1        |
| PHÖNIX                  | Menthol  | 21C12-B03-211790 | 1        |
| Retest                  | Menthol  | 1305010-02       | 1        |
| Sanacorp WE:02.09.16... | Menthol  | 15363809         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 1204036-01       | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 1210017-01       | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 1305010-01       | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 13103901         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 13377409         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 16095613         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 16095619         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 17188903         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 17188904         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 17328804         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 18328605         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 18328612         | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 1912006-01       | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 20004420002      | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 21000730003      | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 21000730011      | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 2301002-01       | 1        |
| Sanacorp                | Menthol  | 6/AKD3           | 1        |
| siehe protokoll         | Menthol  | 1008029-02       | 1        |
| Spangro_12.03.2019      | Menthol  | 1802003-01       | 1        |
| VDL; 9.23EUR; 28.09.15  | Menthol  | 15076113         | 1        |
| WE:Sanacorp 03.11.20... | Menthol  | 15363810         | 1        |

- 219 894 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 897 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 505             | 0              | 148 626         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 751             | 14             | 173 478         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2263            | 5              | 219 894         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8119 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 98,1699 % (> 97,7778 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7795 % (> 99,6473 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21443     | 22657              | 3,93                      | 261,19                          |
| 21601     | 21932              | 21,84                     | 246,06                          |
| 21932     | 21932              | 0,00                      | 263,88                          |
| 22657     | 22657              | 0,00                      | 269,92                          |
| 22825     | 22825              | 0,00                      | 251,62                          |
| 23596     | 22825              | 3,85                      | 248,95                          |
| 24233     | 24233              | 0,00                      | 274,21                          |
| 24690     | 22825              | 6,48                      | 252,14                          |
| 25217     | 25217              | 0,00                      | 274,06                          |
| 25591     | 25591              | 0,00                      | 257,50                          |
| 26091     | 26091              | 0,00                      | 267,67                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Mepivacainhydrochlorid                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20710-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum; Mepivacainum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mepivacainhydrochlorid  | 5     | 1     | 10    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bupivacainhydrochlorid            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocain                          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prilocainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Tretinooin | 51,75                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 12A20-N12        | 20710     | 40       | 1401555            |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 13L04-B07-297077 | 21672     | 60       | AR-15-FG-007876-01 |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 19F25-B02-365217 | 24950     | 40       | 2007301            |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 20D24-F01-370950 | 25368     | 40       | 20200610           |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 22C04-B01-217581 | 26733     | 40       | 20220603           |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 22C04-B01-217581 | 26733SI   | 20       | 20220603           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15I16-B01-322906 | 23212     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Mepivacainhydrochlorid | 13G05-N02        | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 12E31-B40-305570 | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 12F20-N07        | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 13G05N02         | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 13G05-N02        | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15E04-B04-330855 | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15I16-B01        | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15I16-B01-341738 | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15I16-B01-356826 | 1        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 15I16-B-325107   | 2        |
| Fagron    | Mepivacainhydrochlorid | 19F25-B02        | 1        |
| Sanacorp  | Mepivacainhydrochlorid | 19F25-B02-365217 | 1        |

- 222 149 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mepivacainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 13              | 0              | 222 149         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20710     | 20710              | 0,00                      | 53,74                           |
| 21672     | 21672              | 0,00                      | 53,43                           |
| 24950     | 24950              | 0,00                      | 54,45                           |
| 25368     | 21672              | 10,74                     | 54,45                           |
| 26733     | 24950              | 25,46                     | 51,75                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Mesalazin                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21772-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mesalazin; 5-Aminosalicylsäure; Mesalazinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mesalazin               | 8     | 4     | 22    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 12](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Midazolamhydrochlorid            | 100,96                 | —                              |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Clioquinol                       | >50                    | 30,71                          |
| Nicotinsäure                     | >50                    | 32,34                          |
| Miconazolnitrat                  | >50                    | 43,17                          |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | >50                    | 155,46                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Mesalazin | 1206029-04       | 21772     | 60       | AR-15-FG-011819-01 |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1206029-04       | 21887     | 60       | 20140923           |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1602005          | 22518     | 40       | 20160218*          |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1602005-01       | 22925     | 40       | 20160218           |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1911016          | 25082     | 40       | 20191218*          |
| Euro OTC  | Mesalazin | 2009037          | 25569     | 40       | 20210114*          |
| Fagron    | Mesalazin | 15H13-B06-317177 | 22356     | 60       | 20150827           |
| Fagron    | Mesalazin | 16I28-B02-327679 | 22929     | 40       | 20161128           |
| Fagron    | Mesalazin | 22K26-B12-224459 | 26732     | 40       | 20230504           |
| Fagron    | Mesalazin | 22K26-B12-224459 | 26732SI   | 20       | 20230504           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Mesalazin | 1611019          | 22872     | 40       |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1902013          | 24477     | 40       |
| Euro OTC  | Mesalazin | 2203020          | 26094     | 40       |
| Fagron    | Mesalazin | 17A17-B03-336444 | 23934     | 40       |
| Euro OTC  | Mesalazin | 2203020          | 26094SI   | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 86 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.

der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
|           | Mesalazin | 21F15-F50-382143  | 1        |
|           | Mesalazin | 21J12-B18-216345  | 2        |
| Caelo     | Mesalazin | 18C30-B05-353048  | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin |                   | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1206029-04        | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1602005-01        | 3        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1602005-02        | 7        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1611019-01        | 5        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1611019-03        | 2        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 190201301         | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1902013-01        | 10       |
| Euro OTC  | Mesalazin | 190213-01         | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 1911016-01        | 3        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 2009037-01        | 4        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 200903702         | 1        |
| Euro OTC  | Mesalazin | 2203020-01        | 2        |
| Euro OTC  | Mesalazin | B02-3638804       | 1        |
| Fagron    | Mesalazin |                   | 1        |
| Fagron    | Mesalazin | 1100007129        | 1        |
| Fagron    | Mesalazin | 16I28-B02-327679  | 24       |
| Fagron    | Mesalazin | 18C30-B05-353048  | 4        |
| Fagron    | Mesalazin | 19G05-B02-363884  | 1        |
| Fagron    | Mesalazin | 20J13-F07-0374998 | 1        |
| Fagron    | Mesalazin | 20J13-F07-374998  | 2        |
| Fagron    | Mesalazin | 21F15-F02-379144  | 1        |
| Fagron    | Mesalazin | 21F15-F02-379244  | 4        |
| Fagron    | Mesalazin | 21F15-F02-382144  | 1        |

- 222 076 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 283 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mesalazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 86              | 0              | 222 076         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:



|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 93,0233 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21772     | 21772              | 0,00                      | 158,95                          |
| 21887     | 21772              | 15,43                     | 156,40                          |
| 22356     | 22518              | 4,61                      | 147,55                          |
| 22518     | 22518              | 0,00                      | 145,96                          |
| 22925     | 22518              | 3,85                      | 149,07                          |
| 22929     | 22518              | 9,55                      | 148,80                          |
| 25082     | 25082              | 0,00                      | 148,39                          |
| 25569     | 25569              | 0,00                      | 148,89                          |
| 26732     | 22518              | 5,93                      | 147,96                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Metamizol-Natrium-Monohydrat                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22634-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Metamizol-Natrium-Monohydrat; Metamizolum natricum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Metamizol-Natrium-Monohydrat | 4     | 3     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 144,62                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 161610      | 22634     | 40       | 20160714*  |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 15362816    | 22666     | 40       | 20151106   |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 161610      | 23313     | 40       | 20160714*  |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 20001888002 | 25388     | 40       | 20200819   |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 22001474    | 26241     | 40       | 20220718*  |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 22001474    | 26241SI   | 20       | 20220718*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 911 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 15362815    | 22726     | 40       |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 170584      | 23924     | 40       |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 21002292003 | 25900     | 50       |

- 174 113 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 16161007    | 1        |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 17058404    | 6        |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 18026504    | 3        |
| Caelo     | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 20001888002 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 21000105002 | 2        |
| Caelo                | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 21002292003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Metamizol-Natrium-Monohydrat | 21000105002 | 1        |

- 222 144 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 302 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metamizol-Natrium-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 220             | 0              | 148 911         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 130             | 0              | 174 113         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 18              | 0              | 222 144         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22634     | 22634                  | 0,00                         | 207,78                             |
| 22666     | 22634                  | 13,05                        | 207,45                             |
| 23313     | 23313                  | 0,00                         | 206,32                             |
| 25388     | 23313                  | 9,38                         | 207,45                             |
| 26241     | 26241                  | 0,00                         | 201,30                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Methacholiniumchlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20733-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinchlorid; Methacholinii chloridum; Methacholinium chloratum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methacholiniumchlorid   | 9     | 5     | 30    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cholinchlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 121,90                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 13260303 | 21251     | 40       | 20130827   |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 13260302 | 21420     | 60       | 20130827   |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 13260302 | 21590     | 60       | 20130827   |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 13260303 | 21592     | 60       | 20130827   |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 162293   | 22635     | 40       | 20160815*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 16229304         | 22661     | 40       | 20160815   |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 16229301         | 22662     | 40       | 20160815   |
| Euro OTC  | Methacholiniumchlorid | 2001028          | 25249     | 40       | 20200720*  |
| Fagron    | Methacholiniumchlorid | 12F01-N04        | 20733     | 60       | 1403251    |
| Fagron    | Methacholiniumchlorid | 16L20-B01-329966 | 22976     | 40       | 20170123   |
| Fagron    | Methacholiniumchlorid | 16L20-B01-329968 | 22977     | 40       | 20170123   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 611 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 163299           | 23049     | 40       |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 20003216002      | 26304     | 30       |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 23000519         | 26726     | 40       |
| Fagron    | Methacholiniumchlorid | 17H03-B02-346564 | 24287     | 40       |
| Fagron    | Methacholiniumchlorid | 22B07-B22-23069  | 26823     | 40       |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 163299           | 23624     | 40       |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 20003216002      | 26304SI   | 20       |
| Caelo     | Methacholiniumchlorid | 23000519         | 26726SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 46 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| anzag 18.12.14 25,19    | Methacholiniumchlorid | 14G30-B03-296209 | 1        |
| Caelo                   | Methacholiniumchlorid | 16329901         | 2        |
| Caelo                   | Methacholiniumchlorid | 17D13-B04-334377 | 1        |
| Caelo                   | Methacholiniumchlorid | 23000519001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Methacholiniumchlorid | 23000519003      | 1        |
| Euro OTC                | Methacholiniumchlorid | 2001028-01       | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 10031504         | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 13/13-N03        | 2        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 13121712         | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 13G10-N05        | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 14G30-B03-296210 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 14K20-B03-300973 | 2        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 15F10-B02-312160 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 15F10-B02-315523 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 15F10-B02-315831 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 160004A          | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 16L20-B01        | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 16L20-B01-329970 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17D13-B04        | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17D13-B04-334377 | 2        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17D13-B04-334378 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17D13-B04-340803 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17H03-B02-346563 | 3        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17h03-b02-346564 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 17H03-B02-346564 | 7        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 19H07-B04365767  | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 19H07-B04-365768 | 2        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 19H07-B08-365767 | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 24061503         | 1        |
| Fagron                  | Methacholiniumchlorid | 312160           | 1        |
| Flamma s.p.a            | Methacholiniumchlorid | 14G30-B03-296211 | 1        |
| Inresa                  | Methacholiniumchlorid | 160P02A/09062017 | 1        |
| Phoenix/Cealo           | Methacholiniumchlorid | 16L20-B01-329968 | 1        |

- 222 116 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 276 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methacholiniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 148 611         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 46              | 0              | 222 116         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 86,9565 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20733     | 20733              | 0,00                      | 208,41                          |
| 21251     | 20733              | 23,60                     | 193,02                          |
| 21420     | 25249              | 85,90                     | 185,61                          |
| 21590     | 22635              | 16,91                     | 202,49                          |
| 21592     | 20733              | 26,58                     | 183,06                          |
| 22635     | 22635              | 0,00                      | 220,34                          |
| 22661     | 20733              | 25,85                     | 196,65                          |
| 22662     | 22635              | 10,69                     | 206,29                          |
| 22976     | 20733              | 7,65                      | 209,37                          |
| 22977     | 20733              | 24,12                     | 200,51                          |
| 25249     | 25249              | 0,00                      | 208,06                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Methionin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20971-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methionin; L-Methionin; Methioninum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methionin               | 6     | 9     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methionin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Methionin, racemisches | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ornithinaspartat | 98,43                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Methionin | 1602012          | 22368     | 60       | 20160219*  |
| Euro OTC  | Methionin | 2011016          | 25469     | 40       | 20201130*  |
| Euro OTC  | Methionin | 2108013          | 25763     | 50       | 20210902*  |
| Fagron    | Methionin | 12K01-N03        | 20971     | 40       | 1402432    |
| Fagron    | Methionin | 13L19-B36-295115 | 21786     | 60       | 20140108   |
| Fagron    | Methionin | 19L20-F03-370997 | 25747     | 50       | 20200213   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 410 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Methionin | 1609024          | 22787     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 1703042          | 23126     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 1710008          | 23777     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 1904012          | 24674     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 1909004          | 24851     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 2205001          | 26194     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 2301004          | 26529     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 2305026          | 26769     | 30       |
| Fagron    | Methionin | 23A16-B02-226111 | 26635     | 40       |
| Euro OTC  | Methionin | 2205001          | 26194SI   | 20       |
| Euro OTC  | Methionin | 2301004          | 26529SI   | 20       |
| Fagron    | Methionin | 23A16-B02-226111 | 26635SI   | 20       |

- 173 833 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
| Fagron    | Methionin | 21A08-F04-376464 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 410             | 0              | 173 833         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20971     | 20971              | 0,00                      | 189,54                          |
| 21786     | 22368              | 7,54                      | 188,49                          |
| 22368     | 22368              | 0,00                      | 190,92                          |
| 25469     | 25469              | 0,00                      | 190,15                          |
| 25747     | 25763              | 11,07                     | 188,94                          |
| 25763     | 25763              | 0,00                      | 189,65                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Methionin, racemisches</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10004593-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Methionin, racemisches; DL-Methioninum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methionin, racemisches  | 3     | 1     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|           | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| Methionin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Ornithinaspartat | 95,01                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methionin, racemisches | 172575   | 25449     | 40       | 20171024*  |
| Caelo     | Methionin, racemisches | 190211   | 25450     | 40       | 20190306*  |
| Caelo     | Methionin, racemisches | 23000413 | 26714     | 40       | 20230323*  |
| Caelo     | Methionin, racemisches | 23000413 | 26714SI   | 20       | 20230323*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 991 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Methionin, racemisches | 193073 | 25451     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz               | Charge      | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Methionin, racemisches | 21000019005 | 2        |

- 222 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin, racemisches* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 148 991         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 222 160         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9903 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25449     | 25449              | 0,00                      | 122,16                          |
| 25450     | 25450              | 0,00                      | 118,19                          |
| 26714     | 26714              | 0,00                      | 129,38                          |



Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methoxsalen                                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20233-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Methoxsalenum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methoxsalen             | 8     | 9     | 103   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat        | 123,50                 | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 281,11                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 284,66                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 330,70                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 342,74                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 354,66                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 370,82                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 383,06                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 429,05                         |
| Triclosan                 | >50                    | 445,15                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 471,49                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 661,52                         |
| Tetracain                 | >50                    | 717,30                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 872,43                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 951,52                         |
| Valin                     | >50                    | 1004,29                        |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 1348,39                        |
| Saccharose                | >50                    | 2011,63                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2135,73                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methoxsalen | 16103003 | 23167     | 40       | 20160415   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methoxsalen | 170781           | 23333     | 40       | 20170427*  |
| Caelo     | Methoxsalen | 170781           | 23346     | 40       | 20170427*  |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 130604101        | 21555     | 60       | 20130805   |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 1506013          | 21862     | 60       | 20150706*  |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 1608019          | 22785     | 40       | 20160913*  |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2106002          | 25702     | 50       | 20210623*  |
| Fagron    | Methoxsalen | 15J15-B03-321321 | 23165     | 40       | 20151124   |
| Fagron    | Methoxsalen | 18A12-B50-355102 | 24697     | 40       | 20181112   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 721 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 410 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Methoxsalen | 16103014    | 23166     | 40       |
| Caelo     | Methoxsalen | 191960      | 24760     | 40       |
| Caelo     | Methoxsalen | 22000545003 | 26312     | 30       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 1802021     | 24070     | 40       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 1904009     | 24774     | 40       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2006025     | 25319     | 40       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2002046     | 25353     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2211015          | 26528                | 40       |
| Fagron    | Methoxsalen | 22D19-B01-218575 | 26291                | 30       |
| Caelo     | Methoxsalen | 22000545003      | 26312SI              | 20       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2106002          | 25702SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Methoxsalen | 2211015          | 26528SI              | 20       |
| Fagron    | Methoxsalen | 22D19-B01-218575 | 26291SI              | 20       |

- 173 833 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 368 Spektren von 195 *Apo-Ident*-Kunden aus 108 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 103 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------|------------------|----------|
|                    | Methoxsalen | 2106002-01       | 1        |
|                    | Methoxsalen | 22003782004      | 1        |
|                    | Methoxsalen | 2211015-01       | 1        |
| AHD                | Methoxsalen | 15244204         | 1        |
| AHD                | Methoxsalen | 1608019-02       | 1        |
| AHD                | Methoxsalen | 16103019         | 1        |
| AHD                | Methoxsalen | 17078101         | 1        |
| AHD                | Methoxsalen | 17078108         | 2        |
| Anzag              | Methoxsalen | 1306041-01       | 1        |
| Anzag              | Methoxsalen | APHCFMPC16011M   | 1        |
| Apo-ident/Alliance | Methoxsalen | 1802021-01       | 1        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | 1203009M         | 1        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | 15244213         | 1        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | AP1011024-01M    | 1        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | AP15244213M      | 6        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | APHCFMPC16011M   | 6        |
| Audor Pharma       | Methoxsalen | APHCFMPC18003M   | 3        |
| Bombastus          | Methoxsalen | 15J15-B03-336704 | 1        |
| Caelo              | Methoxsalen | 1136428          | 1        |
| Caelo              | Methoxsalen | 11376413         | 2        |
| Caelo              | Methoxsalen | 11376420         | 1        |
| Caelo              | Methoxsalen | 11376433         | 1        |
| Caelo              | Methoxsalen | 1409003-01       | 5        |
| Caelo              | Methoxsalen | 1409003-02       | 1        |
| Caelo              | Methoxsalen | 14F06-B05-296501 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Methoxsalen | 1503009-01       | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 150613-01        | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15099802         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15244204         | 3        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15244205         | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15244209         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15244211         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 15244216         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 16/079/M         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 1608019-02       | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 16103004         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 16103008         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 17078101         | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 17078107         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 17078108         | 3        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 17078114         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 1802021-01       | 3        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 18A12-B50-354863 | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 190441001        | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 190441002        | 3        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 19044103         | 5        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 19044107         | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 190441074        | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 19044108         | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 19044110         | 7        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 1904411002       | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 191960003        | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 191960006        | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 191960008        | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 191960009        | 3        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 19196001         | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 20002295003      | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 20002295004      | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 20002295006      | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 20002295010      | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 20002295012      | 2        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 2002046-01       | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 22000545001      | 1        |
| Caelo                   | Methoxsalen | 22000545003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Methoxsalen | 20002295003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 190441001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 19044103         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 19044108         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 19044110         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 20002295003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methoxsalen | 20002295007      | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Methoxsalen | 20002295003      | 1        |
| EU.RHO.Pharm            | Methoxsalen | 2006025-02       | 2        |
| EuRho/ AHD              | Methoxsalen | 16103019         | 1        |
| EuRho/ Phoenix          | Methoxsalen | 2106002-01       | 2        |
| EuRho/Fiebig            | Methoxsalen | 1802021-01       | 1        |
| EuRho/VDL               | Methoxsalen | 1608019-02       | 1        |
| EuRho                   | Methoxsalen | 1104010-01       | 1        |
| EuRho                   | Methoxsalen | 2106002-01       | 2        |
| Euro OCT                | Methoxsalen | 1802021-01       | 1        |
| Euro OCT                | Methoxsalen | 1904009-01       | 1        |
| Euro OCT                | Methoxsalen | 1904009-02       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1104010-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1203009-01       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 120901501        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1209015-01       | 4        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 130604101        | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1306041-01       | 5        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1409003-01       | 5        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 140900302        | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1409003-02       | 3        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 150300901        | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1503009-01       | 12       |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1503009-02       | 9        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1506013_01       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1506013-01       | 19       |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1506013-02       | 7        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1608019          | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1608019-01       | 4        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 160801902        | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1608019-02       | 18       |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1608019-1        | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1802021/01       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1802021-01       | 40       |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1904009-01       | 25       |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 1904009-02       | 1        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 2006025-01       | 3        |
| Euro OTC                | Methoxsalen | 2106002-01       | 6        |
| Euro/Phönix             | Methoxsalen | 1608019-02       | 1        |
| Euroo                   | Methoxsalen | 1503009-01       | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 11D07-N16        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 11f21-n02        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 11F21-N02        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 12E02-N05        | 2        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 12G02-N14        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 14f06-b05-296500 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 14F06-B05-296500 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 14F06-B05-296501 | 2        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 14F06-B05-301978 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 150601301        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15C10-B99-306266 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15F23-B03        | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15F23-B03-309644 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15F23-B03-316262 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15F23-B03-318166 | 5        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15J15-B03-321321 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 15J15-B03-341859 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 18A12-B50-359351 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 19H05-B02-366102 | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 21111814         | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | 2111A-03262      | 2        |
| Fagron                  | Methoxsalen | B02-3661001      | 1        |
| Fagron                  | Methoxsalen | MS01/13-14       | 1        |
| Franco / Ebert          | Methoxsalen | CMX-15/12        | 1        |
| Herbal Creations/AHD    | Methoxsalen | APHCFMPC16011M   | 1        |
| Herbal Creations/Cae... | Methoxsalen | 15244203         | 1        |
| Herbal Creations/Cae... | Methoxsalen | 15244205         | 1        |
| Herbal creations/Cae... | Methoxsalen | 15244208         | 1        |
| Herbal creations/Cae... | Methoxsalen | 15244212         | 1        |
| Herbal Creations        | Methoxsalen | 1608019-01       | 1        |
| L10                     | Methoxsalen | 2106002-01       | 2        |
| Nachprüfung             | Methoxsalen | 4211Q-03262      | 1        |
| Noweda                  | Methoxsalen | 11D07-N16        | 2        |
| Noweda                  | Methoxsalen | 140900302        | 1        |
| Noweda                  | Methoxsalen | 19044103         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------|------------------|----------|
| Noweda             | Methoxsalen | 2006025-01       | 1        |
| Noweda             | Methoxsalen | 2211015-01       | 1        |
| PHOENIX 18.02.14   | Methoxsalen | 1306041-01       | 2        |
| Phoenix            | Methoxsalen | 14F06-B05-296502 | 1        |
| Phönix             | Methoxsalen | 1608019-01       | 1        |
| Phönix             | Methoxsalen | 1608019-02       | 1        |
| Phönix             | Methoxsalen | 1802021-01       | 1        |
| Phytoceut.Ltd      | Methoxsalen | 1503009-01       | 3        |
| Sanacorp           | Methoxsalen | 1AKD6            | 1        |
| Say Phytoceut. Ltd | Methoxsalen | 1209015-01       | 3        |

- 221 794 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 200 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methoxsalen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 148 721         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 410             | 0              | 173 833         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 367             | 1              | 221 794         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 99,7283 % (> 98,9130 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21555     | 21862                  | 6,83                         | 225,28                             |
| 21862     | 21862                  | 0,00                         | 242,22                             |
| 22785     | 22785                  | 0,00                         | 238,66                             |
| 23165     | 21862                  | 10,67                        | 221,39                             |
| 23167     | 21862                  | 12,19                        | 217,08                             |
| 23333     | 23333                  | 0,00                         | 217,35                             |
| 23346     | 23346                  | 0,00                         | 212,19                             |
| 24697     | 21862                  | 10,54                        | 221,78                             |
| 25702     | 25702                  | 0,00                         | 209,08                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methyl-4-hydroxybenzoat                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20345-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylum parahydroxybenzoicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methyl-4-hydroxybenzoat | 6     | 16    | 135   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumbenzoat                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Propyl-4-hydroxybenzoat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 103,98                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090034   | 20693     | 40       | 20110428   |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 181769     | 24223     | 40       | 20180824*  |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1205025-01 | 20697     | 40       | 20120601   |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1601037    | 22305     | 60       | 20160119*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 14L30-T01-018345 | 23223     | 40       | 20150309   |
| Fagron    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19B05-T03-062158 | 24588     | 40       | 20190228   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 720 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268813 | 21439     | 60       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063820 | 23216     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 171581   | 23317     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302   | 24711     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 192334   | 24886     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388 | 26117     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22003498 | 26475     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 23000896 | 26852     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005  | 23703     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1807009  | 24148     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1902025  | 24568     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1909009  | 24852     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2004013  | 25155     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2010001          | 25409     | 40       |
| Euro OTC  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2304023          | 26639     | 40       |
| Fagron    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22L02-B13-226168 | 26548     | 40       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388         | 26117SI   | 20       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22003498         | 26475SI   | 20       |
| Fagron    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22L02-B13-226168 | 26548SI   | 20       |

- 173 523 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 658 Spektren von 447 *Apo-Ident*-Kunden aus 137 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 132 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------|----------|
|           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2010001-02  | 2        |
|           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388006 | 1        |
|           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388010 | 1        |
|           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22003498003 | 2        |
|           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22J02568    | 1        |
| AHD       | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251624    | 1        |
| AHD       | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343002    | 1        |
| Anzag     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11345115    | 1        |
| apo-ident | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005-01  | 1        |
| Bombastus | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1212011-01  | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat |             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1000076005  | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1108211930  | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090003    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090030    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090031    | 4        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 111003301   | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11345103    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11345115    | 7        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11345120    | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12081502    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251605    | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251611    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251619    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251624    | 5        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1251624     | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13081308    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268802    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268803    | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268804    | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge               | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268809             | 5        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268813             | 7        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268815             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268819             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268821             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 14120207             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 14120208             | 5        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063802             | 8        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063803             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063806             | 8        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063812             | 3        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063813             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063818             | 4        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063819             | 4        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063819/1210217     | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063820             | 4        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15222203             | 5        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15298101             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15298102             | 12       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15444905             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15444911             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15444913             | 4        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15444916             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1601037-01           | 6        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256103             | 6        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256104             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256114             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256115             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256117             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256118             | 6        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101             | 27       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343002             | 14       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343009             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343010             | 9        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343013             | 20       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1807009-01           | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1816903              | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176903             | 27       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176910             | 15       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176919             | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 190672106            | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302001            | 35       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302002            | 3        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003            | 7        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130203             | 6        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130205             | 21       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1913022001           | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19132001             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005          | 18       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005n         | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076007          | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076011          | 13       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076015          | 8        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388006          | 11       |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388009          | 2        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 220830 (22000388006) | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22092002             | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 290114PML01          | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 6091402              | 1        |
| Caelo     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 713Q-01930           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge       | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 79/19        | 1        |
| Caelo                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 9011303      | 1        |
| Caelo                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | Caelo        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130205     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076015  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176903     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130205     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268809     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176903     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176910     | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302001    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130205     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076005  | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076011  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076015  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 220003388006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388006  | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22003498003  | 1        |
| Caesar & Loretz Hild...   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003    | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302001    | 1        |
| Caesar & Loretz           | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343002     | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268821     | 1        |
| Caesar&Loretz             | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101     | 1        |
| Caesar/Noweda             | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063806     | 1        |
| Cealo/Anzag               | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19130205     | 1        |
| Cealo/Gehe                | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256104     | 1        |
| Eigenherstellung          | Methyl-4-hydroxybenzoat |              | 1        |
| Eigenherstellung          | Methyl-4-hydroxybenzoat | 100912PML01  | 1        |
| EuRho/ NOWEDA             | Methyl-4-hydroxybenzoat | EA2781       | 1        |
| EuRho                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 110403101    | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1009022-01   | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1212011-01   | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1401027-01   | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1401027-02   | 2        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 140600501    | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1406005-01   | 2        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1502009-01   | 11       |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1507042-01   | 10       |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1507042-02   | 4        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1601037      | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1601037-01   | 5        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005-01   | 9        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005-02   | 3        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 170605-01    | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 172620       | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1758101      | 1        |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1807009-01   | 27       |
| Euro OTC                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1902025-01   | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                | Charge        | Spektren |
|--------------------------|-------------------------|---------------|----------|
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 19090009-01   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1909009-01    | 8        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2004013/01    | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 200401301     | 2        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2004013-01    | 5        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2010001-01    | 3        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2010001-02    | 3        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2606022       | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2717M-01930   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 280903701     | 2        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 3115M-01930   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 3518A-01930   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 4312I-01930   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 4314U-01930   | 1        |
| Euro OTC                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | EA2781        | 1        |
| Euro/Phönix              | Methyl-4-hydroxybenzoat | 201000101     | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat |               | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12D18-N01     | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12H02-N08     | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13B25-N03     | 2        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13E27-N09     | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256115      | 1        |
| Fagron                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 20111125-1    | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 6112/01142814 | 1        |
| Gatt-Koller              | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1803308       | 1        |
| Gehe                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090020      | 1        |
| Gehe                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 11090031      | 1        |
| Gehe                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063818      | 1        |
| Gehe                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101      | 1        |
| Gehe                     | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1902025-01    | 1        |
| Geibo                    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388006   | 1        |
| Hänseler                 | Methyl-4-hydroxybenzoat |               | 2        |
| Jenne                    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076015   | 1        |
| L30                      | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101      | 2        |
| Nachprüfung vom 31.1.... | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251624      | 2        |
| Nachprüfung              | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1718M-01930   | 1        |
| Noweda/Caesar & Lore...  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22000388009   | 1        |
| Noweda                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256118      | 1        |
| Noweda                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005-02    | 1        |
| Noweda                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17158101      | 1        |
| Noweda                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302003     | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1706005-01    | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 18176910      | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 200046011     | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 21000076011   | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2100076007    | 1        |
| Phoenix                  | Methyl-4-hydroxybenzoat | 22003498003   | 1        |
| Phönix 14.01.2014        | Methyl-4-hydroxybenzoat | 12251624      | 1        |
| phönix 4.12.2013         | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1212011/01    | 1        |
| PHÖNIX                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 15063819      | 1        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 16256103      | 1        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343010      | 1        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 1807009-01    | 1        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 191302001     | 1        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2010001-01    | 2        |
| Phönix                   | Methyl-4-hydroxybenzoat | 2AKD3         | 1        |
| sanacorb                 | Methyl-4-hydroxybenzoat | 17343010      | 1        |
| Sanacorp E.K :2,76...    | Methyl-4-hydroxybenzoat | 13268804      | 1        |

- 221 504 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 173 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 720             | 0              | 173 523         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 648             | 10             | 221 504         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,4802 % (> 98,0243 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20693     | 22305              | 10,67                     | 203,08                          |
| 20697     | 22305              | 11,52                     | 203,55                          |
| 22305     | 22305              | 0,00                      | 205,92                          |
| 23223     | 22305              | 12,98                     | 203,64                          |
| 24223     | 24223              | 0,00                      | 203,25                          |
| 24588     | 22305              | 15,89                     | 206,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methylcellulosen                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20705-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hydroxypropylcellulose; Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum; Hypromellose; Hypromellose, nominale Viskosität 4000; Hypromellosum; Klucel GF®; Methylcellulose; Methylcellulose A4C Prem; Methylcellulose Typ 400; Methylcellulosum; Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methylcellulosen        | 23    | 14    | 242   |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Hydroxyethylcellulose      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cellulose, mikrokristallin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 92,62                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 12093107         | 20686     | 40       | 1402049            |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 14189804         | 21767     | 60       | AR-15-FG-014922-01 |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 15345001         | 22258     | 60       | 20151104           |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 181146           | 24249     | 40       | 20180618*          |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 20000942007      | 25426     | 40       | 20200505           |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 21001994001      | 25981     | 40       | 20211004           |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 21001994001      | 25981SI   | 30       | 20211004           |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 22003732         | 26721     | 40       | 20230124*          |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 22003732         | 26721SI   | 20       | 20230124*          |
| Caelo     | Hypromellose           | 13155006         | 20919     | 40       | 1402056            |
| Caelo     | Hypromellose           | 13155006         | 20931     | 40       | 20130529           |
| Caelo     | Hypromellose           | 14338801         | 21702     | 45       | 20141217           |
| Caelo     | Hypromellose           | 192852           | 25230     | 40       | 20191220*          |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987         | 25231     | 40       | 20200518*          |
| Caelo     | Hypromellose           | 21001141         | 26148     | 40       | 20210729*          |
| Caelo     | Hypromellose           | 22003524         | 26488     | 40       | 20221220*          |
| Caelo     | Hypromellose           | 22003524         | 26488SI   | 20       | 20221220*          |
| Fagron    | Hypromellose           | 15G08-B14-314845 | 22609     | 40       | 20150727           |
| Fagron    | Hypromellose           | 19G17-B04-194255 | 25060     | 40       | 20190830           |
| Fagron    | Hypromellose           | 22B26-B10-223114 | 26636     | 40       | 231005103          |
| Caelo     | Methylcellulose        | 13130115         | 21570     | 60       | 20130517           |
| Caelo     | Methylcellulose        | 160602           | 22457     | 60       | 20160323*          |
| Caelo     | Methylcellulose        | 192473           | 25286     | 40       | 20191202*          |
| Caelo     | Methylcellulose        | 20002631         | 25622     | 40       | 20201027*          |
| Fagron    | Methylcellulose        | 12D02-N09        | 20705     | 40       | 1402447            |
| Fagron    | Methylcellulose        | 15H04-B07-331291 | 23224     | 40       | 20150824           |
| Fagron    | Methylcellulose        | 18D03-B05-361882 | 25188     | 40       | 20180507           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1115 Spektren von 27 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 23 verschiedenen Chargen.
- 148016 Spektren aus insgesamt 2726 Chargen von 478 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup>

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 690 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 15345009         | 23123                | 40       |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 17355801         | 23974                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 162244           | 22757                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 171150           | 23284                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 190696           | 24516                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 22001980         | 26242                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 23000497         | 26855                | 40       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 171704           | 23627                | 40       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 183318           | 24560                | 40       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 22000891         | 26107                | 40       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 23001536         | 26975                | 40       |
| Fagron    | Methylcellulose        | 20E28-F04-371902 | 25724                | 50       |
| Fagron    | Methylcellulose        | 21F04-F05-378883 | 25937                | 40       |
| Fagron    | Methylcellulose        | 22K07-B14-224511 | 26547                | 40       |
| Caelo     | Hypromellose           | 21001141         | 26148SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Hypromellose           | 22001980         | 26242SI              | 20       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 22000891         | 26107SI              | 20       |
| Fagron    | Methylcellulose        | 21F04-F05-378883 | 25937SI              | 40       |
| Fagron    | Methylcellulose        | 22K07-B14-224511 | 26547SI              | 20       |

- 173 553 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 803 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1140 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 257 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 241 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge          | Spektren |
|-----------|-----------------|-----------------|----------|
|           | Hypromellose    | 18004b03-348465 | 1        |
|           | Methylcellulose | 22000891011     | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------|------------------|----------|
|                         | Methylcellulose        | 22000891020      | 1        |
|                         | Hypromellose           | 22003524002      | 2        |
|                         | Hypromellose           | 22003524004      | 3        |
|                         | Hypromellose           | 22003524005      | 1        |
|                         | Hypromellose           | 22003524006      | 1        |
|                         | Hypromellose           | 22003524007      | 1        |
| AHD                     | Hypromellose           | 16H23-B02-325994 | 1        |
| AHD                     | Methylcellulose        | 192473004        | 1        |
| Alliance Health 27.1... | Hypromellose           | 13D03-N03        | 1        |
| Bombastus               | Methylcellulose        | 17170405         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        |                  | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 10004281003      | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 10247604         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044903         | 2        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044907         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044917         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044918         | 2        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044922         | 2        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044927         | 6        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 12044931         | 2        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 12098702         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 12215504         | 2        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 12215505         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 12239502         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 13021401         | 1        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 13031306         | 1        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 13031309         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 13100304         | 2        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 13130104         | 5        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 13130109         | 5        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 13130115         | 6        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 13130121         | 3        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 1313019          | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 13155002         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 13155004         | 11       |
| Caelo                   | Hypromellose           | 13d03-n03        | 1        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 14189801         | 2        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 14197502         | 7        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 14197513         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 14197514         | 9        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 14338801         | 3        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 14338802         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 14338803         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 14C05-B03-294708 | 1        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 15129707         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 15179602         | 12       |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 15179605         | 8        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 15345001         | 3        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 15345005         | 1        |
| Caelo                   | Hydroxypropylcellulose | 15345008         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 15B02-B05-308852 | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 15G08-B14-310845 | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 15G08-B14-314845 | 3        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 16060202         | 1        |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 16060206         | 12       |
| Caelo                   | Methylcellulose        | 16060210         | 12       |
| Caelo                   | Hypromellose           | 16224401         | 6        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 16224403         | 15       |
| Caelo                   | Hypromellose           | 16224404         | 1        |
| Caelo                   | Hypromellose           | 16224406         | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Hypromellose           | 16224407          | 19       |
| Caelo     | Hypromellose           | 16224408          | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 16224409          | 11       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 16284003          | 10       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 16284004          | 2        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 16284006          | 11       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 1628404           | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 16B16-B07-321327  | 2        |
| Caelo     | Hypromellose           | 16H23-B02-325994  | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 16H23-B02-332066  | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 17115004          | 2        |
| Caelo     | Hypromellose           | 17115005          | 22       |
| Caelo     | Hypromellose           | 17115008          | 13       |
| Caelo     | Hypromellose           | 171150085501      | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 17132101          | 1        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 17170404          | 6        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 17170405          | 11       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 17170406          | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 180215H/17115004  | 1        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18045101          | 11       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18045103          | 2        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18045107          | 2        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18045110          | 1        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18045114          | 3        |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 18114601          | 1        |
| Caelo     | Hydroxypropylcellulose | 18114607          | 2        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132101          | 16       |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132102          | 5        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132105          | 21       |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132106          | 2        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132109          | 13       |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132111          | 6        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132111/18132109 | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18132116          | 1        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 183318002         | 4        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18331803          | 10       |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18331804          | 1        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 18331806          | 18       |
| Caelo     | Hypromellose           | 18A17-B04-345100  | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18D04-B03-350745  | 2        |
| Caelo     | Hypromellose           | 18D04-B03-355144  | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 1906901           | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 1906908           | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 19069601          | 35       |
| Caelo     | Hypromellose           | 19069608          | 22       |
| Caelo     | Hypromellose           | 19069609          | 9        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 192473003         | 6        |
| Caelo     | Methylcellulose        | 192473004         | 6        |
| Caelo     | Hypromellose           | 192852004         | 4        |
| Caelo     | Hypromellose           | 192852005         | 27       |
| Caelo     | Hypromellose           | 19285205          | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 1969609           | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 19G17-B04-194255  | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 200000987004      | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 200000987006      | 1        |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987003       | 8        |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987004       | 23       |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987006       | 18       |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987007       | 5        |
| Caelo     | Hypromellose           | 20000987044       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz               | Charge       | Spektren |
|---------------------------|------------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Methylcellulose        | 200014546013 | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 20004281002  | 4        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 20004281003  | 6        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 20004546004  | 3        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 20004546008  | 4        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 20004546009  | 5        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 20004546013  | 4        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 2001980005   | 1        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 20021401     | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 21001141001  | 2        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 21001141002  | 9        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 21001141004  | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 21001141005  | 5        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 21001141006  | 8        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 210011411005 | 1        |
| Caelo                     | Hydroxypropylcellulose | 21001994001  | 1        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 22000891002  | 2        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22001980004  | 2        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22001980005  | 15       |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22001980009  | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22001982225  | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22003524004  | 2        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22003524005  | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 22003524007  | 1        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 5081404      | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | 5121818      | 1        |
| Caelo                     | Methylcellulose        | 5219Q-01882  | 1        |
| Caelo                     | Hypromellose           | D180F8Q011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 16224403     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 18331803     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 20004546008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 20000987006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hypromellose           | 19069609     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hypromellose           | 192852005    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Hypromellose           | 20000987004  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 20004546004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 19069601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hypromellose           | 19069601     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hydroxypropylcellulose | 20000942005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Hydroxypropylcellulose | 20000942005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hypromellose           | 20000987004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hypromellose           | 20004281003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Methylcellulose        | 22000891002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 18331806     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 19069608     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 22001980004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 22001980005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 17170405     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 19069601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 19069609     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 21001141005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 20004546004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hydroxypropylcellulose | 20003818001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Hypromellose           | 21001141005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 18331806     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 19069601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 20000987004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Methylcellulose        | 20004546004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hypromellose           | 22001980009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Methylcellulose        | 12044922     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 18045107         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 18045114         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydroxypropylcellulose | 18114605         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 18132105         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 18132109         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 18132111         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 183318022        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 18331803         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 18331806         | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 19069601         | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 19069608         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 19069609         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 192473003        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 192473004        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 192852004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 192852005        | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hydroxypropylcellulose | 20000942007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 20000987003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 20000987004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 20000987006      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 20004281002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 20004281003      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 20004546004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 20004546008      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 20004546009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 20004546013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 21001141002      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 21001141004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 21001141005      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 21001141006      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 21001141009      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 22000891002      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Methylcellulose        | 22000891011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 22001980004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 22001980005      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 22001980009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hypromellose           | 22003524005      | 2        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Hypromellose           | B02-1977101      | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hypromellose           | 17115005         | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hypromellose           | 17115008         | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hypromellose           | 18132116         | 1        |
| Cealo / AHD 19.09.20... | Hypromellose           | 19069601         | 1        |
| Cealo/Gehe              | Hypromellose           | 18132101         | 1        |
| cealo                   | Methylcellulose        | 15179602         | 1        |
| Cealo                   | Hypromellose           | 192852004        | 1        |
| DOW Chemical Company... | Hypromellose           | 14G02-B11-296850 | 1        |
| DOW chemical Company... | Hypromellose           | 15G08-B14-310845 | 1        |
| Euro OTC                | Methylcellulose        | 10247609         | 1        |
| Euro OTC                | Methylcellulose        | 15179602         | 1        |
| Euro OTC                | Methylcellulose        | 16284003         | 1        |
| Euro OTC                | Hypromellose           | 18132105         | 1        |
| Euro OTC                | Methylcellulose        | 18331806         | 1        |
| Fagron                  | Hypromellose           |                  | 1        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 10G09-N03        | 1        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 12A30-N02        | 3        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 12D03-N03        | 1        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 12E02-N03        | 3        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 12G23-N03        | 1        |
| Fagron                  | Hypromellose           | 12G23-N03        | 1        |
| Fagron                  | Methylcellulose        | 12H06-N06        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz        | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Hypromellose    | 12H20-N05         | 1        |
| Fagron    | Methylcellulose | 13/26-N04         | 1        |
| Fagron    | Methylcellulose | 131301(09)        | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 13D03N03          | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 13D03-N03         | 7        |
| Fagron    | Methylcellulose | 13E02-B03-290531  | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 13E02-B03-290532  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 13h09-m04         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 13H09-N04         | 9        |
| Fagron    | Methylcellulose | 14A28-B04-295982  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14C05B03          | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14C05-B03         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14C-05B03         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14c05-B03-294708  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14C05-B03-294708  | 4        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14C05-B03-294711  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11         | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11-296850  | 6        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11-296851  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14g02-b11-302118  | 2        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11-302118  | 7        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11-302119  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 14G02-B11-302121  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15B02-B05         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15B02-B05-308852  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15G08-B14         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15g08-b14-310845  | 2        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15G08-B14-310845  | 9        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15G08B14314185    | 2        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15g08-b14-314845  | 1        |
| Fagron    | Methylcellulose | 15G08B14314845    | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 15G08-B14-314845  | 7        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16_B07         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07_321327  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-318276  | 2        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16b16-b07-318531  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-318531  | 8        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-321327  | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B-16-B07-321327 | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-321328  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-321579  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-323114  | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16B16-B07-325280  | 7        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16H23B-02         | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16H23-B02-325994  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 16H23-B02-332066  | 8        |
| Fagron    | Hypromellose    | 17115005          | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18A17-B04         | 2        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18A17-B04-345100  | 5        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18A17-B04-346208  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03         | 4        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-348465  | 6        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-350745  | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-35144   | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-352349  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-352746  | 4        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18D04-B03-355144  | 3        |
| Fagron    | Hypromellose    | 18G17-B04-194255  | 1        |
| Fagron    | Hypromellose    | 19G17-B04         | 5        |
| Fagron    | Hypromellose    | 19G17-B04-194255  | 5        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz        | Charge             | Spektren |
|------------------------|-----------------|--------------------|----------|
| Fagon                  | Hypromellose    | 19G17-B04-194735   | 3        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 1A01012N11         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 1J31012N11         | 3        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 1K01012N11         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20110612-2         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D22-B02          | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D22-B02-197710   | 7        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D22-B02-1977101  | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D22-B02-197711   | 4        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D2-B02-197710    | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20G14-B01          | 3        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20G14-B01-201924   | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 220401M            | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 2818A-01860        | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 2H12012N12         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20d22-B02-197711   | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 20D22-B02-197710   | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 2x19G17-B04-194735 | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 325994             | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 349970             | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 3G08012N11         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 615I-01860         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 700182-0001        | 2        |
| Fagon                  | Hypromellose    | 9088155            | 3        |
| Fagon                  | Hypromellose    | B01-2019204        | 2        |
| Fagon                  | Hypromellose    | B02-1977100        | 2        |
| Fagon                  | Hypromellose    | B04-1942505        | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | B97-2101203        | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | D180F8Q011         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | D180HBA012         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | D180J45013         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | YI16012N11         | 1        |
| Fagon                  | Hypromellose    | ZH19012N12         | 1        |
| Fargon/Gehe            | Hypromellose    | 18D04-B03-352746   | 1        |
| Fiebig                 | Methylcellulose | 18045101           | 1        |
| Fragon/Phoenix         | Hypromellose    | 18D04-b03-349970   | 1        |
| FRAGON/Poenix          | Hypromellose    | 16B16-B07-18276    | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix  | Hypromellose    | 14C05-B03-291647   | 2        |
| Gatt-Koller            | Methylcellulose | 18045107           | 1        |
| Gehe / 26.10.12 Fragon | Hypromellose    | 9D30-N05           | 1        |
| Gehe amax              | Hypromellose    | 19G17-B04-194735   | 1        |
| Gehe                   | Hypromellose    | 14G02-B11          | 1        |
| Gehe                   | Hypromellose    | 15G08-B14-310845   | 1        |
| Gehe                   | Methylcellulose | 16284003           | 1        |
| GEHE                   | Hypromellose    | 16H23-B02          | 1        |
| GEHE                   | Hypromellose    | 17115008           | 1        |
| GEHE                   | Hypromellose    | 18049201           | 1        |
| GEHE                   | Hypromellose    | 18A17-B04          | 3        |
| Gehe                   | Hypromellose    | 19069601           | 1        |
| gehe                   | Hypromellose    | 192852004          | 1        |
| Jenne                  | Hypromellose    | 15G08-B14          | 1        |
| Jenne                  | Hypromellose    | 18D04-B03-350745   | 2        |
| Jenne                  | Hypromellose    | 20G14-B01-201924   | 2        |
| Jenne                  | Methylcellulose | 21B26-B07-213871   | 1        |
| Kehr                   | Hypromellose    | 17115005           | 1        |
| Klenk                  | Hypromellose    | 19069601           | 2        |
| L12                    | Hypromellose    | 16224406           | 1        |
| L12                    | Methylcellulose | 16284003           | 1        |
| L12                    | Hypromellose    | 17115008           | 1        |
| L12                    | Methylcellulose | 17170405           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Nachprüfung 2609            | Hypromellose           | 11H26-N01        | 1        |
| Nachprüfung                 | Hypromellose           | 3082019-3        | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 1315505          | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 17115008         | 1        |
| Noweda                      | Methylcellulose        | 17170405         | 1        |
| Noweda                      | Hydroxypropylcellulose | 18114605         | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 18132111         | 1        |
| Noweda                      | Methylcellulose        | 18331806         | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 18D04-B03-355144 | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 19069603         | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | 22003524004      | 1        |
| Noweda                      | Hypromellose           | D180HBA012       | 1        |
| Phoenix/Cealo               | Methylcellulose        | 17170404         | 1        |
| Phoenix                     | Hypromellose           | 13E02-B03        | 1        |
| Phoenix                     | Hypromellose           | 14c05-b03-294708 | 1        |
| Phoenix                     | Hypromellose           | 16224407         | 1        |
| Phoenix                     | Hypromellose           | 16B16-B07        | 2        |
| Phoenix                     | Hypromellose           | 16B16-B07-321327 | 1        |
| Phoenix                     | Methylcellulose        | 18331803         | 1        |
| Phönix Gotha                | Hypromellose           | 14G02-B11-296850 | 1        |
| Phonix                      | Hypromellose           | 13H09-N04        | 1        |
| Phönix                      | Hypromellose           | 16224403         | 1        |
| PHÖNIX                      | Hypromellose           | 16H23-B02-325994 | 1        |
| Phönix                      | Hypromellose           | 2000987004       | 1        |
| Sanacorp 08.11.21, 22,95EUR | Hypromellose           | 211125H          | 1        |
| Sanacorp                    | Methylcellulose        | 1717405          | 1        |
| Sanacorp                    | Methylcellulose        | 18331803         | 1        |
| Sanacorp                    | Hypromellose           | 19069608         | 1        |
| Sanacorp                    | Hypromellose           | 22001980005      | 2        |
| Sanacorp                    | Hypromellose           | 2H12012N12       | 1        |

- 221 022 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 056 Chargen von 717 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcellulosen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1115            | 0              | 148 016         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 690             | 0              | 173 553         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1126            | 14             | 221 022         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,4619 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1304 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,7719 % (> 98,5088 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20686     | 20686              | 0,00                      | 180,43                          |
| 20705     | 20705              | 0,00                      | 156,62                          |
| 20919     | 20919              | 0,00                      | 165,64                          |
| 20931     | 20919              | 7,48                      | 169,21                          |
| 21570     | 22457              | 15,29                     | 157,76                          |
| 21702     | 20919              | 30,22                     | 161,74                          |
| 21767     | 21767              | 0,00                      | 173,66                          |
| 22258     | 21767              | 16,10                     | 178,96                          |
| 22457     | 22457              | 0,00                      | 156,71                          |
| 22609     | 26488              | 17,25                     | 174,43                          |
| 23224     | 22457              | 11,21                     | 157,38                          |
| 24249     | 24249              | 0,00                      | 162,01                          |
| 25060     | 26636              | 32,82                     | 159,25                          |
| 25188     | 22457              | 19,01                     | 152,96                          |
| 25230     | 25230              | 0,00                      | 168,93                          |
| 25231     | 25231              | 0,00                      | 169,96                          |
| 25286     | 25286              | 0,00                      | 152,05                          |
| 25426     | 21767              | 8,27                      | 176,41                          |
| 25622     | 25622              | 0,00                      | 161,43                          |
| 25981     | 21767              | 17,70                     | 173,00                          |
| 26148     | 26148              | 0,00                      | 172,47                          |
| 26488     | 26488              | 0,00                      | 173,22                          |
| 26636     | 26636              | 0,00                      | 154,83                          |
| 26721     | 26721              | 0,00                      | 192,91                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Methylprednisolon                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20953-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Methylprednisolon       | 4     | 4     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ethinylestradiol                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolonacetat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Methylprednisolonhydrogensuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednisolon                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonacetat                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonpivalat                | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednison                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat   | 80,54                  | —                              |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Prednisolon          | >50                    | 73,64                          |
| Tyrothricin          | >50                    | 83,92                          |
| Betamethason         | >50                    | 87,57                          |
| Triamcinolonacetonid | >50                    | 94,52                          |
| Fluocinolonacetonid  | >50                    | 97,53                          |
| Gramicidin           | >50                    | 137,80                         |
| Dexamethason         | >50                    | 174,94                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge               | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|----------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Methylprednisolon | 13G19-N05            | 20953     | 40       | 1402438            |
| Fagron    | Methylprednisolon | 15I04-B05-311572     | 22275     | 45       | AR-16-FG-009102-01 |
| Fagron    | Methylprednisolon | 15I04-B05-311572     | 22275SI   | 45       | AR-16-FG-009102-01 |
| Fagron    | Methylprednisolon | 15I04-B05-311572     | 22354     | 45       | 20151026           |
| Fagron    | Methylprednisolon | 15I04-B05-311572     | 22354SI   | 45       | 20151026           |
| Fagron    | Methylprednisolon | 18E16-B02-B02-358166 | 24572     | 40       | 20180611           |
| Fagron    | Methylprednisolon | 21C30-F03-377878     | 25725     | 50       | 20210505           |
| Fagron    | Methylprednisolon | 21C30-F03-377878     | 25725SI   | 50       | 20210505           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Methylprednisolon | 12D17-N04        | 20650     | 40       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 15L15-B01-321887 | 23229     | 40       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 18A03-B05-345742 | 23997     | 40       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 22D14-B07-227694 | 26619     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge               | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Methylprednisolon | 15L15-B01-321887     | 23229SI              | 30       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 18A03-B05-345742     | 23997SI              | 40       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 18E16-B02-B02-358166 | 24572SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Methylprednisolon | 22D14-B07-227694     | 26619SI              | 40       |

- 173 933 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
|           | Methylprednisolon | 22D14-B07-221096 | 1        |
| Fagron    | Methylprednisolon | 12D17-N04        | 1        |
| Fagron    | Methylprednisolon | 18A03-B05        | 1        |

- 222 159 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylprednisolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 310             | 0              | 173 933         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 222 159         |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9001 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20953     | 20953              | 0,00                      | 145,66                          |
| 22275     | 22275              | 0,00                      | 150,84                          |
| 22354     | 22275              | 6,07                      | 152,69                          |
| 24572     | 22275              | 13,15                     | 148,19                          |
| 25725     | 22275              | 25,29                     | 144,43                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21662-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat; Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe              | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------------|-------|-------|-------|
| Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat | 5     | 3     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cinchocainhydrochlorid   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Oxybuprocainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 107,65                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|------------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo       | Metoclopramidhydrochlorid... | 14193102         | 21662     | 60       | AR-15-FG-002889-01 |
| Caelo       | Metoclopramidhydrochlorid... | 14193102         | 21746     | 60       | 20140725           |
| Caelo       | Metoclopramidhydrochlorid... | 15421101         | 23234     | 40       | 20160226           |
| Fagron      | Metoclopramidhydrochlorid... | 20G14-F05-374155 | 25584     | 40       | 20200826           |
| Fagron      | Metoclopramidhydrochlorid... | 22A14-B04-227242 | 26544     | 40       | 20220318           |
| Gatt-Koller | Metoclopramidhydrochlorid... | 20170236         | 24410     | 40       | 20170724           |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo       | Metoclopramidhydrochlorid... | 15421102         | 23718                | 40       |
| Fagron      | Metoclopramidhydrochlorid... | 21F07-B08-213763 | 25863                | 50       |
| Gatt-Koller | Metoclopramidhydrochlorid... | 22J02736         | 26625                | 40       |
| Fagron      | Metoclopramidhydrochlorid... | 22A14-B04-227242 | 26544SI <sup>†</sup> | 20       |
| Gatt-Koller | Metoclopramidhydrochlorid... | 22J02736         | 26625SI              | 20       |

- 174 073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz                     | Charge       | Spektren |
|-----------------------|------------------------------|--------------|----------|
| Caelo                 | Metoclopramidhydrochlorid... | 14193101     | 1        |
| Caelo                 | Metoclopramidhydrochlorid... | 15227001     | 18       |
| Caelo                 | Metoclopramidhydrochlorid... | 2818Q-01869  | 1        |
| Caelo                 | Metoclopramidhydrochlorid... | 3414U-018969 | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix | Metoclopramidhydrochlorid... | 14193101     | 1        |
| Fragon/ Sanacorp      | Metoclopramidhydrochlorid... | 1/17M        | 1        |

- 222 139 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 23              | 0              | 222 139         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 73,9130 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21662     | 21662              | 0,00                      | 210,00                          |
| 21746     | 21662              | 5,25                      | 210,17                          |
| 23234     | 21662              | 7,76                      | 212,20                          |
| 24410     | 21662              | 6,70                      | 211,73                          |
| 25584     | 21662              | 16,17                     | 213,96                          |
| 26544     | 21662              | 15,18                     | 216,74                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Metoprololtartrat                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21753-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Metoprololtartrat; Metoprololi tartras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Metoprololtartrat       | 7     | 3     | 74    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung             |
|--------------------|--------------------------------|
| Metoprololsuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 111,54                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMTP02218MT     | 24596     | 40       | 20190220   |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2001021          | 25098     | 40       | 20200116*  |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2211008          | 26429     | 40       | 20221215*  |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2211008          | 26429SI   | 20       | 20221215*  |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 16E31-B03-327107 | 22927     | 40       | 20160627   |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 16E31-B03-327107 | 22943     | 40       | 20160627   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Metoprololtartrat | 16E31-B03-327107 | 22944     | 40       | 20160627           |
| Fagron    | Metoprololtartrat | 19K20-F03-366934 | 25061     | 40       | 20191218           |
| Inresa    | Metoprololtartrat | 309905RII        | 21753     | 60       | AR-15-FG-006635-01 |
| Inresa    | Metoprololtartrat | 405005RII        | 21805     | 60       | 20140430           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Metoprololtartrat | 18K26-B01-359370 | 24825     | 40       |
| Fagron    | Metoprololtartrat | 21E10-F03-378925 | 25752     | 40       |
| Inresa    | Metoprololtartrat | 405005RIIC       | 22908     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 254 Spektren von 167 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 74 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz          | Charge            | Spektren |
|--------------|-------------------|-------------------|----------|
|              | Metoprololtartrat |                   | 1        |
|              | Metoprololtartrat | 2001021-02        | 4        |
|              | Metoprololtartrat | 2105305RII        | 1        |
| Andor        | Metoprololtartrat | APMTP0117MT       | 1        |
| Antares      | Metoprololtartrat | 1014Q-07308       | 1        |
| apomix       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-355911  | 1        |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMTP00117MT      | 17       |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMTP02218        | 1        |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMtP02218Mt      | 1        |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMTP02218MT      | 16       |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | APMTP0C117MT      | 1        |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | MTP00117MT        | 1        |
| Audor Pharma | Metoprololtartrat | MTP02218          | 1        |
| Caelo        | Metoprololtartrat | 1729314P-200715-1 | 1        |
| Caelo        | Metoprololtartrat | 17G03-B09-351672  | 1        |
| Caelo        | Metoprololtartrat | 1919I-03763       | 1        |
| Caelo        | Metoprololtartrat | APMT00117MT       | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2001021           | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 200102101         | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2001021-01        | 50       |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 2001021-02        | 3        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | 201021-01         | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | AP20112701        | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | Meto08122022      | 1        |
| Euro OTC     | Metoprololtartrat | MTP02218          | 3        |
| Fagro        | Metoprololtartrat | 16MD000095        | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 16E31-B03-325535  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 16E31-B03-327107  | 23       |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 1700305RII        | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B03-353935  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09         | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-340197  | 3        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-342813  | 2        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-345302  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-347089  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17g03-B09-350669  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-350669  | 4        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-351672  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 17G03-B09-353935  | 2        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 1802705RII        | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01         | 2        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-355910  | 1        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-355911  | 2        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-359370  | 7        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-359371  | 7        |
| Fagron       | Metoprololtartrat | 18K26-B01-362451  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz          | Charge                      | Spektren |
|--------------------------|-------------------|-----------------------------|----------|
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 18KS26-B01                  | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 1902205RII                  | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 1902205RII                  | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 190205RII                   | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 19K20-F03                   | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 19K20-F03-366934            | 7        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 19K20-F03-366935            | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 19K20-F03-366936            | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 20H06-F04                   | 2        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 20H06F04373426              | 3        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 20H06-F04-373426            | 4        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 2100605RII                  | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E-10-F03                  | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03-378925            | 12       |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03-378925/2100605RII | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03378926             | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03-378926            | 3        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03-78926             | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 22F02-B19-220195            | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | 22F02-B19-220257            | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | B01-3593700                 | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | B01-3624501                 | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | F03-3669304                 | 2        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | F03-3789205                 | 3        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | F04-3734206                 | 1        |
| Fagron                   | Metoprololtartrat | F03-3789205                 | 1        |
| Gehe                     | Metoprololtartrat | 21E-10-F03                  | 1        |
| Gehe                     | Metoprololtartrat | 22F02-B19-220195            | 1        |
| HELIOS Klinikum Erfu...  | Metoprololtartrat | 405005RIIC                  | 1        |
| Inresa                   | Metoprololtartrat | 4050005RIIB                 | 1        |
| Inresa                   | Metoprololtartrat | 405005RIIB                  | 1        |
| Inresa                   | Metoprololtartrat | 504005RIIC/29082016         | 1        |
| Klosterring              | Metoprololtartrat | 17G03-B09-345301            | 1        |
| Noweda                   | Metoprololtartrat | 18K26-B01-3593705           | 1        |
| Noweda                   | Metoprololtartrat | 18K26-B01-362451            | 1        |
| Noweda                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03                   | 1        |
| Noweda                   | Metoprololtartrat | F03-3789206                 | 1        |
| Phönix                   | Metoprololtartrat | 21E10-F03                   | 1        |
| Sanacorp                 | Metoprololtartrat | 2001021-01                  | 3        |
| Sanacorp                 | Metoprololtartrat | 2211008-01                  | 1        |
| Sidonia                  | Metoprololtartrat | 405005RIIC/09062017         | 1        |
| Sigma Adrich/Alliance H. | Metoprololtartrat | PHR1076                     | 1        |
| Sigma-Aldrich GmbH       | Metoprololtartrat | LRAA6905                    | 4        |
| Th. Geyer                | Metoprololtartrat | 56392-17-7                  | 1        |

- 221 908 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 228 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoprololtartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die

Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 249             | 5              | 221 908         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,0315 % (> 96,8504 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21753     | 21753              | 0,00                      | 147,24                          |
| 21805     | 21753              | 5,23                      | 147,84                          |
| 22927     | 21753              | 9,28                      | 143,03                          |
| 22943     | 21753              | 4,67                      | 145,82                          |
| 22944     | 25098              | 7,12                      | 141,59                          |
| 24596     | 25098              | 8,14                      | 142,65                          |
| 25061     | 21753              | 9,43                      | 148,78                          |
| 25098     | 25098              | 0,00                      | 141,59                          |
| 26429     | 26429              | 0,00                      | 143,30                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Metronidazol                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20001-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Metronidazol            | 9     | 23    | 721   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                     | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Metronidazolbenzoat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Nitrofurantoin      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 94,23                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Metronidazol | 12110410 | 20857     | 40       | 20120515   |
| Caelo     | Metronidazol | 13095007 | 21356     | 40       | 20130426   |
| Caelo     | Metronidazol | 13095007 | 21360     | 40       | 20130426   |
| Caelo     | Metronidazol | 160892   | 22472     | 60       | 20160413*  |
| Caelo     | Metronidazol | 20002297 | 25565     | 40       | 20200902*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Metronidazol | 1212030-02       | 21213     | 40       | 20130627   |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1508004          | 21881     | 60       | 20150819*  |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2005029          | 25330     | 40       | 20200820*  |
| Fagron    | Metronidazol | 13D10-N02        | 21212     | 40       | 20130516   |
| Fagron    | Metronidazol | 16I19-B04-326155 | 22835     | 40       | 20161013   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1010 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Metronidazol | 13095005 | 21214     | 40       |
| Caelo     | Metronidazol | 172905   | 23808     | 40       |
| Caelo     | Metronidazol | 190102   | 24558     | 40       |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293 | 25851     | 50       |
| Caelo     | Metronidazol | 22002266 | 26490     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1609028  | 22751     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1612013  | 22917     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1701039  | 23132     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1707008  | 23542     | 30       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1706022  | 23550     | 30       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Metronidazol | 1802007          | 23946     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039          | 24203     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1901042          | 24449     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1906012          | 24766     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1908028          | 24864     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2007002          | 25328     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2103002          | 25677     | 50       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2207001          | 26199     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2206031          | 26204     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2308004          | 26888     | 40       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2308003          | 26889     | 40       |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-355868 | 24586     | 40       |
| Fagron    | Metronidazol | 21G29-B02-213325 | 26179     | 40       |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293         | 25851SI   | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 22002266         | 26490SI   | 20       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2207001          | 26199SI   | 20       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 2206031          | 26204SI   | 20       |
| Fagron    | Metronidazol | 21G29-B02-213325 | 26179SI   | 20       |

- 173 233 Spektren aus insgesamt 3444 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5135 Spektren von 1203 *Apo-Ident*-Kunden aus 762 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 717 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
|           | Metronidazol |                  | 1        |
|           | Metronidazol | 15253007         | 2        |
|           | Metronidazol | 2005029-01       | 1        |
|           | Metronidazol | 2007002-02       | 1        |
|           | Metronidazol | 21002293005      | 1        |
|           | Metronidazol | 21002293011      | 2        |
|           | Metronidazol | 21002293016      | 2        |
|           | Metronidazol | 21002293020      | 7        |
|           | Metronidazol | 2103002-01       | 1        |
|           | Metronidazol | 2103002-03       | 1        |
|           | Metronidazol | 2103002-1        | 1        |
|           | Metronidazol | 21G29-B02-213325 | 1        |
|           | Metronidazol | 22002266003      | 2        |
|           | Metronidazol | 22002266004      | 2        |
|           | Metronidazol | 22002266005      | 1        |
|           | Metronidazol | 22002266006      | 6        |
|           | Metronidazol | 22002266007      | 1        |
|           | Metronidazol | 22002266008      | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge           | Spektren |
|---------------------------|--------------|------------------|----------|
|                           | Metronidazol | 22002266009      | 1        |
|                           | Metronidazol | 2202266003       | 1        |
|                           | Metronidazol | 2206031-01       | 2        |
|                           | Metronidazol | 2207001-01       | 4        |
|                           | Metronidazol | 2308003-01       | 1        |
| 17270001                  | Metronidazol | 17058026         | 1        |
| A.H. 19.02.13 ek: 5,86EUR | Metronidazol | 12G04-N15        | 1        |
| ACM                       | Metronidazol |                  | 1        |
| Aep                       | Metronidazol | 2202266008       | 1        |
| AHD 03.02.17              | Metronidazol | 16089212         | 1        |
| AHD 13.10.17 E.k:6,56     | Metronidazol | 17058003         | 1        |
| AHD                       | Metronidazol | 15253005         | 1        |
| AHD                       | Metronidazol | 16I19-B04-329160 | 2        |
| AHD                       | Metronidazol | 17290518         | 1        |
| AHD                       | Metronidazol | 19000516007      | 1        |
| AHD                       | Metronidazol | 21002293019      | 1        |
| AHD                       | Metronidazol | 22002266004      | 1        |
| ALH                       | Metronidazol | 1609028-01       | 1        |
| Alliance Health 20.0...   | Metronidazol | 1307042-01       | 2        |
| Alliance Health 23.0...   | Metronidazol | 1212001-02       | 1        |
| Alliance Healthcare       | Metronidazol | 12110415         | 1        |
| Alliance Healthcare       | Metronidazol | 20004568008      | 1        |
| Alliance                  | Metronidazol | 12339502         | 1        |
| alliance                  | Metronidazol | 2206031-01       | 1        |
| Allianz Healthcare        | Metronidazol | 19g02-b04        | 1        |
| Anzag 21.10.14 EK 2.85    | Metronidazol | 13095007         | 1        |
| Anzag 15.12.17 3.41       | Metronidazol | 1705812          | 1        |
| Anzag                     | Metronidazol | 11373512         | 1        |
| anzag                     | Metronidazol | 14C14-B02-291276 | 2        |
| Anzag                     | Metronidazol | 1505024-01       | 1        |
| Anzag                     | Metronidazol | 15253022         | 1        |
| Anzag                     | Metronidazol | 20004568005      | 1        |
| Anzag;14,21EUR;16.04.15   | Metronidazol | 13214012         | 1        |
| api-ident                 | Metronidazol | 16/19-B04        | 1        |
| Apo Ident                 | Metronidazol | 1807039-03       | 1        |
| Apoident,Phönix, 09...    | Metronidazol | 1701039-01       | 1        |
| Apo-ident                 | Metronidazol | 108703902        | 1        |
| apo-ident                 | Metronidazol | 1807039-01       | 2        |
| apo-ident                 | Metronidazol | 1901042-01       | 2        |
| Apotheke an der Born...   | Metronidazol | 16089223         | 1        |
| Audor Pharma              | Metronidazol | 1908028-02       | 1        |
| Audor Pharma              | Metronidazol | 2007002-01       | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 123Validierung   | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 13214018         | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 15253032         | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 16089220         | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 1609028-01       | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 17C10-B04-346280 | 1        |
| Bombastus                 | Metronidazol | 18026401         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol |                  | 7        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10112903         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10112907         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 102311870        | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10368310         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10368311         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10368313         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10368318         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 10368319         | 1        |
| Caelo                     | Metronidazol | 1061804          | 2        |
| Caelo                     | Metronidazol | 1112028-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Metronidazol    | 11319807      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319810      | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319812      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319816      | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319818      | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319819      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319823      | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319824      | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11319825      | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 113214021     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11F15-N07     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 11h11-n03     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1201156       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12081507      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12091403      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1210411       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110105      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110403      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110405      | 8               |
| Caelo            | Metronidazol    | 121104085     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110411      | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110412      | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110413      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110414      | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110415      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110421      | 6               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110422      | 16              |
| Caelo            | Metronidazol    | 12110423      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 121203001     | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1212030-21    | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339501      | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339502      | 18              |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339503      | 6               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339504      | 6               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339507      | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339508      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339509      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339510      | 10              |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339511      | 14              |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339519      | 12              |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339520      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339521      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12339526      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12359501      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1239504       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 12L17-N11     | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13041503      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1307002       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1307002-02    | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1307042-01    | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095001      | 10              |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095002      | 8               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095003      | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095004      | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095005      | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095006      | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095007      | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095011      | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095012      | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 13095013      | 13              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Caelo     | Metronidazol | 13095017         | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 13095018         | 6        |
| Caelo     | Metronidazol | 13095019         | 7        |
| Caelo     | Metronidazol | 13095020         | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 1314013          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214001         | 13       |
| Caelo     | Metronidazol | 13214002         | 17       |
| Caelo     | Metronidazol | 132140022        | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214003         | 11       |
| Caelo     | Metronidazol | 13214009         | 7        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214010         | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214011         | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214012         | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214013         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214014         | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 13214015         | 8        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214016         | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214017         | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214018         | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214019         | 9        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214021         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214024         | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214025         | 6        |
| Caelo     | Metronidazol | 13214029         | 9        |
| Caelo     | Metronidazol | 1321409          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 13J21-N07        | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1407003-01       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1407003-2        | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14111304         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1412016-01       | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 1412016-02       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14b27-b31-291230 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14B27-B31-291230 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14B27-B31-291234 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14c14-b01-295545 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14C14-B02-291237 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14C14-B02-291239 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 14C14-B02-291276 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1505024-02       | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 1508004-01       | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 1508004-02       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 15121202         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215103         | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215104         | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215105         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215106         | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215107         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 15215108         | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 1523006          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1523013          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1523017          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1523026          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1525016          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 15253001         | 13       |
| Caelo     | Metronidazol | 15253002         | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 15253003         | 9        |
| Caelo     | Metronidazol | 15253004         | 14       |
| Caelo     | Metronidazol | 15253005         | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 15253006         | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 15253007         | 13       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Metronidazol    | 15253011             | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253013             | 12              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253013/2016030911  | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253015             | 15              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253016             | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253017             | 14              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253018             | 6               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253019             | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253020             | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253021             | 9               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253022             | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253024             | 12              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253026             | 19              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253027             | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253028             | 9               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253029             | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253032             | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253033             | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15253034             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15258016             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15A20-B07-303293     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15A20-B07-303297     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 15A20-B07-303298     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16/19-B04-326150     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16/19-B04-326155     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16/19-B04-329160     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16051703             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16056235             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089123             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1608918              | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089201             | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089202             | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089209             | 16              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089212             | 18              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089213             | 21              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089215             | 14              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089215/1140217     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089216             | 8               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089217             | 9               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089218             | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089219             | 17              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089220             | 19              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089221             | 12              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089222             | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089223             | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089224             | 5               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089225             | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089228             | 14              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089228-20170818Ma4 | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089229             | 13              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089231             | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089235             | 11              |
| Caelo            | Metronidazol    | 16089236             | 3               |
| Caelo            | Metronidazol    | 160892365302         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 160902801            | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1609028-01           | 7               |
| Caelo            | Metronidazol    | 161201301            | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1612013-01           | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1619-b04-326150      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 16253015             | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge               | Spektren |
|-----------|--------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Metronidazol | 16D15-B50-324137     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 16I19-B04-329167     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1701039-01           | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 170580001            | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058001             | 14       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058002             | 11       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058003             | 14       |
| Caelo     | Metronidazol | 170580035444         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058004             | 9        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058005             | 14       |
| Caelo     | Metronidazol | 1705801              | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058010             | 14       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058011             | 18       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058012             | 21       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058012/2231117     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 170580123            | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058013             | 17       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058013-20180404Ma4 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058013-20180619Ma6 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058014             | 20       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058015             | 18       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058016             | 27       |
| Caelo     | Metronidazol | 170580165554         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17058017             | 16       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058018             | 24       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058019             | 22       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058026             | 19       |
| Caelo     | Metronidazol | 17058027             | 15       |
| Caelo     | Metronidazol | 1706022-01           | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 17070008-01          | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1707008-01           | 6        |
| Caelo     | Metronidazol | 1707008-02           | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17250517             | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1729027              | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17290503             | 25       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290504             | 24       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290506             | 27       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290507             | 26       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290509             | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290512             | 30       |
| Caelo     | Metronidazol | 172905125723         | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 17290513             | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 17290515             | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 17290517             | 49       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290518             | 57       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290519             | 10       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290525             | 52       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290526             | 15       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290527             | 48       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290532             | 33       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290533             | 31       |
| Caelo     | Metronidazol | 17290534             | 3        |
| Caelo     | Metronidazol | 17290625             | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 172990507            | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 174058019            | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 175058013            | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1758017              | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1790504              | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1790512              | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 1790517              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Metronidazol    | 179290525        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 17C10-B04-346275 | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 17C10-B04-346280 | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1802007-01       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 180264001        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 18026401         | 14              |
| Caelo            | Metronidazol    | 18051201         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 18061803         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1807039-01       | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1807039-03       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 18071401         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 18B28-B50        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 190000516008     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1900016019       | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000512012      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 190005160        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516001      | 16              |
| Caelo            | Metronidazol    | 190005160016     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516002      | 43              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516003      | 8               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516006      | 34              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516007      | 34              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516008      | 26              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516010      | 40              |
| Caelo            | Metronidazol    | 190005-16010     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516012      | 12              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516016      | 32              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516017      | 17              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19000516019      | 18              |
| Caelo            | Metronidazol    | 1900214          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1900516010       | 2               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1901020          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 190102003        | 4               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010201         | 25              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010202         | 25              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010203         | 35              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010210         | 23              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010211         | 35              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010212         | 37              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010213         | 23              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010214         | 18              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010215         | 23              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19010216         | 20              |
| Caelo            | Metronidazol    | 19011909         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19012011         | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1901210          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1901214          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 190601201        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 190802802        | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1910203          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1957059          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 1957069          | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 19G02-B04-362815 | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 200004568003     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 200004568004     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 200004568005     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 200004568008     | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 20001568016      | 1               |
| Caelo            | Metronidazol    | 20004567001      | 8               |
| Caelo            | Metronidazol    | 20004568001      | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge         | Spektren |
|-----------|--------------|----------------|----------|
| Caelo     | Metronidazol | 200045680013   | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 200045680016   | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568003    | 40       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568004    | 26       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568005    | 38       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568008    | 8        |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568009    | 48       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568012    | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568013    | 18       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568015    | 16       |
| Caelo     | Metronidazol | 20004568016    | 12       |
| Caelo     | Metronidazol | 2000456809     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2004568009     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2004568016     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 200700201      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 200702-01      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 20121121       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2013U-01870    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 20140612-12    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2022015B       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2071304        | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 20G07f03372286 | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 210002293014   | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 210004568015   | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293002    | 5        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293003    | 18       |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293004    | 6        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293005    | 12       |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293006    | 18       |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293007    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293009    | 7        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293010    | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293011    | 9        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293014    | 8        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293016    | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293017    | 4        |
| Caelo     | Metronidazol | 21002293019    | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 2100293005     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 220022656003   | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 22002266003    | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 22002266006    | 2        |
| Caelo     | Metronidazol | 2200226608     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2202266003     | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 220226606      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 22040734       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 23011504       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 23021713       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2619A-01870    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 27092014A      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2750           | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 280218010      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 28061204       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 2813E1870      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 3112M-01870    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 320F01870      | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 3301           | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 338(intern)    | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 39/AKD16       | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 39/AKD4        | 1        |
| Caelo     | Metronidazol | 3947/V04/16    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>   | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Caelo                    | Metronidazol    | 49(17290526)    | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 51(19000516012) | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 6003            | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 604081626       | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 607211870       | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 614U1870        | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 7031401         | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 7071405         | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 7091714         | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 8012014B        | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 820I-01870      | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | 9715621         | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | C04171127       | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | ch17290513      | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | F170013         | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | I-13095005      | 1               |
| Caelo                    | Metronidazol    | MZ3847368       | 1               |
| Caeolo/Phönix            | Metronidazol    | 16089228        | 1               |
| Caeolo/Sanacorp          | Metronidazol    | 17058019        | 1               |
| Caeolo/Sanacorp          | Metronidazol    | 17290518        | 1               |
| Caesar & Lorenz GmbH     | Metronidazol    | 15253013        | 1               |
| Caesar & Lorenz/Hold...  | Metronidazol    | 20004568013     | 2               |
| Caesar & Lorenz          | Metronidazol    | 13095013        | 1               |
| Caesar & Loretz / AHD    | Metronidazol    | 19000516008     | 1               |
| Caesar & Loretz / AHD    | Metronidazol    | 19010210        | 2               |
| Caesar & Loretz /Phönix  | Metronidazol    | 19000516007     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 17058001        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 17290532        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516007     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516017     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010215        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 20004568009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 20004568016     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293019     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 22002266003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010212        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010213        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293010     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010214        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010211        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516019     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010214        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 17290525        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 21002293010     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19010203        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 20004568003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Metronidazol    | 19000516006     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 20004568004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 19000516019     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Metronidazol    | 20004568009     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge      | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Metronidazol | 19010211    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Metronidazol | 20004568009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 19000516001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 19000516007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Metronidazol | 19000516008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 19010201    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Metronidazol | 19010202    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 1908028-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 20004568005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Metronidazol | 20004568016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Metronidazol | 21002293005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010214    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 1807039-02  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 190102003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010212    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010213    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004567001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Metronidazol | 20004568005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Metronidazol | 19000516016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 17290527    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516010 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010203    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Metronidazol | 19010212    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/PHoe | Metronidazol | 19000516010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010210    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 17290527    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010215    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568013 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19000516017 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 19010213    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 20004568009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 21002293010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | 22002266003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Metronidazol | AP220630-01 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Metronidazol | 15253017    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Metronidazol | 16089224    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Metronidazol | 17058027    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Metronidazol | 17290504    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290512         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290517         | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290518         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290525         | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290526         | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290527         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290532         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290533         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 17290534         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516001      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516002      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516006      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516007      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516008      | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516010      | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516012      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516016      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516017      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19000516019      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 190102002        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 190102003        | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010201         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010202         | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010203         | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010210         | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010211         | 15              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010212         | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010213         | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010214         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010215         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19010216         | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19G02            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 19G02-B04        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004567001      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568003      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568004      | 18              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568005      | 23              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568008      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568009      | 16              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568013      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568015      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 20004568016      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293002      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293003      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293004      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293005      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293006      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293009      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293010      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293011      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293014      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293017      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 21002293020      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 22002266003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 22002266006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 22002266007      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Metronidazol    | 9000516006       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Metronidazol    | 19010202         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Metronidazol    | 19G02-B04-362816 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge            | Spektren |
|---------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Caesar & Loretz Hilden    | Metronidazol | 17290518          | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Metronidazol | 19000516008       | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Metronidazol | 19010212          | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Metronidazol | 19010214          | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Metronidazol | 19000516010       | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Metronidazol | 17290525          | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Metronidazol | 19000516008       | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Metronidazol | 19010211          | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Metronidazol | 20004568009       | 1        |
| Caesar & Loretz           | Metronidazol | 16089212          | 1        |
| Caesar & Loretz           | Metronidazol | 17058003          | 1        |
| Caesar & Loretz           | Metronidazol | 17058019          | 1        |
| Caesar & Loretz           | Metronidazol | 17290512          | 1        |
| Caesar Loretz             | Metronidazol | 19000516006       | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Metronidazol | 19000516008       | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Metronidazol | 19000516016       | 1        |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Metronidazol | 20004568009       | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH    | Metronidazol | 17290503          | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Metronidazol | 20004568003       | 2        |
| Caesar&Lorenz             | Metronidazol | 21002293002       | 3        |
| Caesar&Lorenz             | Metronidazol | 21002293003       | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Metronidazol | 12339511          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/S...   | Metronidazol | 15253003          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Metronidazol | 19010210          | 1        |
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Metronidazol | 12110410          | 1        |
| Cealo/ Gehe               | Metronidazol | 19010213          | 1        |
| Cealo/Gehe                | Metronidazol | 17290506          | 1        |
| cealo/Gehe                | Metronidazol | 20004568003       | 1        |
| Cealo/Phoenix             | Metronidazol | 21002293011       | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Metronidazol | 13095003          | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Metronidazol | 1900051610        | 1        |
| Cealo                     | Metronidazol | 16089219          | 1        |
| Cealo                     | Metronidazol | 19000516001       | 1        |
| celo / Gehe               | Metronidazol | 123456            | 1        |
| celo                      | Metronidazol | 20004568003       | 3        |
| Corden Pharma / Gehe      | Metronidazol | 17290504          | 1        |
| Corden Pharma Bergam...   | Metronidazol | C3356             | 1        |
| Corden Pharma Bergamo S.p | Metronidazol | 1807039-02        | 2        |
| Corden Pharma Bergam...   | Metronidazol | 19010214          | 1        |
| Corden Pharma Bergam...   | Metronidazol | F180012           | 1        |
| Corden Pharma             | Metronidazol | 1212001-02        | 2        |
| Corden/ Gehe              | Metronidazol | 2207001-01        | 1        |
| Corden/Noweda             | Metronidazol | 19010210          | 1        |
| Corden/Noweda             | Metronidazol | F180029           | 1        |
| Delta                     | Metronidazol | 17058001          | 1        |
| Delta                     | Metronidazol | 17290503          | 2        |
| E Plus                    | Metronidazol | 1707008-01        | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Metronidazol | 1609028-01        | 2        |
| Ebert                     | Metronidazol | 1412016-02        | 1        |
| Ebert-Jacobi              | Metronidazol | 16089224          | 1        |
| Eu Rho                    | Metronidazol | 2007002-02        | 1        |
| EuRho / Noweda            | Metronidazol | 1807039-03        | 3        |
| EuRho/AHD                 | Metronidazol | 1906012-01        | 1        |
| EuRho/Jenne               | Metronidazol | 1802007-02        | 1        |
| EuRho/Noweda              | Metronidazol | 180601M1706022-01 | 1        |
| EuRho/Noweda              | Metronidazol | 2007002-01        | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Metronidazol | 2007002-02        | 1        |
| EuRho/Phönix              | Metronidazol | 1307002-01        | 1        |
| EuRho                     | Metronidazol | 110903002         | 1        |
| EuRho                     | Metronidazol | 1109030-02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| EuRho              | Metronidazol    | 1212001-02    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1307042-02    | 1               |
| Eurho              | Metronidazol    | 1406010-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1406010-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1407003-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1412016-01    | 1               |
| eurho              | Metronidazol    | 1612013-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1612013-02    | 5               |
| EuRho              | Metronidazol    | 170103901     | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1701039-01    | 2               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1706022-02    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1707008-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1802007-02    | 2               |
| Eurho              | Metronidazol    | 1807039-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1807039-01    | 2               |
| EuRho              | Metronidazol    | 180703902     | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 1807039-02    | 1               |
| Eurho              | Metronidazol    | 1908028-01    | 1               |
| EuRho              | Metronidazol    | 2005029-01    | 1               |
| Eurimpharm         | Metronidazol    | 140601001     | 1               |
| EURO / Sanacorp    | Metronidazol    | 160902801     | 1               |
| Euro Gehe          | Metronidazol    | 1707008-01    | 1               |
| Euro OCT / Krieger | Metronidazol    | 1908028-02    | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    |               | 4               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 10800401      | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1109016-01    | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1109030-01    | 7               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 110903002     | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1109030-02    | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1109030-03    | 2               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1112028-01    | 4               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1112028-02    | 7               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 121001-02     | 3               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1212001-01    | 8               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1212001-02    | 13              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1212030-01    | 3               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1212030-02    | 7               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1220141155F   | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 128061/72     | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 13070002-02   | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1307002-01    | 11              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1307002-02    | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 130704201     | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1307042-01    | 9               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1307042-02    | 7               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1308704201    | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 13214010      | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 13B06-N03     | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 140601001     | 2               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1406010-01    | 21              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1407003       | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 140700301     | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1407003-01    | 7               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 140700302     | 2               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1407003-02    | 10              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1412016       | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1412016-01    | 15              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1412016-02    | 26              |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 14120601      | 1               |
| Euro OTC           | Metronidazol    | 1418E-01870   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Metronidazol | 1503004-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 150502401        | 4        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1505024-01       | 14       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 150502402        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1505024-02       | 7        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1505024-03       | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 150800           | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1508004          | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 150800401        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1508004-01       | 27       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1508004-02       | 13       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 150804-01        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 15a20-b07-303294 | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 15A20-B07-308525 | 2        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1606028          | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 16089222         | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 16089224         | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1609023-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1609028          | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1609028-01       | 31       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1609028-02       | 13       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 161201301        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1612013-01       | 28       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1612013-02       | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 169028-01        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1701039          | 2        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 170103901        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1701039-01       | 50       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 170139-01        | 2        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1703028-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 17058005         | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1706022_01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 170602201        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1706022-01       | 15       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1706022-02       | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 170700801        | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1707008-01       | 54       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 170700802        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1707008-02       | 9        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1707039-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1707088-01       | 2        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 17290513         | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 176022-01        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 180200701        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1802007-01       | 14       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1802007-02       | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807030-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807031-01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039          | 2        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039/01       | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039-01       | 39       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 180703902        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039-02       | 33       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1807039-03       | 20       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 19010210         | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 190104201        | 3        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1901042-01       | 14       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 190104202        | 1        |
| Euro OTC  | Metronidazol | 1901042-02       | 11       |
| Euro OTC  | Metronidazol | 190601201        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1906012-01       | 28              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1906012-02       | 22              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1908028          | 3               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 190802801        | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1908028-01       | 10              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 190802802        | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1908028-02       | 16              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 1908028-1        | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2005029-01       | 18              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 200502902        | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2005029-02       | 4               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 20070002-02      | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 200700201        | 3               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2007002-01       | 49              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2007002-02       | 16              |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 20111025         | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2103002-01       | 8               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2103002-02       | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2103002-03       | 4               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2206031-01       | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2207001_01       | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 2207001-01       | 4               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 300915ME         | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 4516E-01870      | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | 700837           | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | C04-160812       | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | C04-171127       | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | F120017          | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | F160028          | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | F1800012         | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | F190012          | 1               |
| Euro OTC         | Metronidazol    | F200019          | 1               |
| Euro/ Sanacorp   | Metronidazol    | 150800402        | 1               |
| Euro/Anzag       | Metronidazol    | 1807039-02       | 1               |
| Euro/Noweda      | Metronidazol    | 1609028-01       | 1               |
| Euro/Sanacorp    | Metronidazol    | 1609028          | 1               |
| EuroPharma       | Metronidazol    | 141201601        | 1               |
| EurRho/Noweda    | Metronidazol    | 1908028-02       | 1               |
| Fagro/Sanacorp   | Metronidazol    | 18B28-B50        | 1               |
| Fagro            | Metronidazol    | 14C14-B01-295548 | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    |                  | 4               |
| Fagron           | Metronidazol    | 10F23-N05        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 112356           | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 11C21-N01        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 11F15-N07        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 11J07-N07        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1220141155F      | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12A20-B07-303298 | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12a2o-n18        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12D30-N02        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12d30-n03        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12D30-N03        | 4               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12f15-n04        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12F15-N04        | 7               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12G04-N15        | 15              |
| Fagron           | Metronidazol    | 12L17_N16        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12L17-n11        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12L17-N11        | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12L17N11         | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 12L17-N11        | 15              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Metronidazol | 12L17-N16          | 6        |
| Fagron    | Metronidazol | 12L-N11            | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13/10-No3          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13/21-N07          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13/21-N7           | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 13095002           | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13B06N03           | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13B06-N03          | 10       |
| Fagron    | Metronidazol | 13D08N22           | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13D08-N22          | 6        |
| Fagron    | Metronidazol | 13D10-N02          | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 13I10-N03          | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 13j21-n07          | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 13j21-N07          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 13J21N07           | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 13J21-N07          | 35       |
| Fagron    | Metronidazol | 140700301          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1412016-01         | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1414-B02-291237    | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 141C14-B02-296437  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14B27-B31-291234   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14B27-B31-291235   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C12-B02-300182   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-802-291237   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B01          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14c14-B01-295545   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B01-295548   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B01-306363   | 5        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B01-309058   | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14B02           | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02          | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02_291238   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-2911239  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291237   | 9        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291238   | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 14c14-b02-291239   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291239   | 7        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291241   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14c14-b02-291275   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291275   | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 14c14b02291276     | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14c14-b02-291276   | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14B02-291276    | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-291276   | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-295603   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-296437   | 10       |
| Fagron    | Metronidazol | 14-C14-B02-296437  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B02-300182   | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-B291237      | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 14C14-Bo2-291276   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1508004-01         | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15253017           | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20/B07-303298   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07-303293   | 9        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07-303294   | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07-303294Mg | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07-303295   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15a20b07303298     | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 15A20-B07-303298   | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Metronidazol    | 15a20-b07-308196  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-308196  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-308198  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20B07308525    | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-308525  | 6               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15a20-b07-308791  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-308791  | 4               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07312057   | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-312057  | 4               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-312225  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20-B07-312225  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 15A20Bo7308196    | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/16-B04-326151  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04         | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-326150  | 6               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-326151  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-326152  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-326154  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-326155  | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-329160  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-329162  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-329163  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-329167  | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-b04-329168  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19-B04-329168  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16/19bo4326155    | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 160902            | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1609028-01        | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1612013-01        | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1619-B04-326150   | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1619b04326155     | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1619-B04-326155   | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 1619B04329161     | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16D15-B50-324137  | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16H15-B50-326734  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04         | 5               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-326150  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-326151  | 7               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-326152  | 4               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-326155  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329159  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329160  | 3               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329161  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329162  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329163  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329165  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329166  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329167  | 2               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16I19-B04-329168  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16J19B04          | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16J19-B04-326151  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16J28-B50-329880  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16L19_B04_326152  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16L19-B04-326150  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16L19-B04-329160  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 16L19-B04-329166  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 17/19-304-329168  | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 17058003          | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 17058013          | 1               |
| Fagron           | Metronidazol    | 172939-B01-295547 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-----------|--------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Metronidazol | 17A30-B01-335193  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17A30-B0-335193   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10             | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04         | 6        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C-10-B04-338699 | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-338700  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-338707  | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346275  | 6        |
| Fagron    | Metronidazol | 17c10-b04-346276  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346276  | 11       |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346277  | 5        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346278  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346279  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346280  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-355863  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-355864  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-355865  | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-355867  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C10-B04-346276  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 17C20-B04-355868  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1802007-01        | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1802007-02        | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 18026401          | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1807039-01        | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-354847  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28B50354848    | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-354848  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-354849  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-354851  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-354852  | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 18B28-B50-3554852 | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 1901042-01        | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G002-B04-362813 | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02             | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B02-362815  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04         | 9        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04_362823  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362812  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02B04362813    | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362813  | 5        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02B04362814    | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362814  | 5        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362815  | 8        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362816  | 11       |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362817  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362818  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362823  | 5        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-367359  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-367360  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-367363  | 2        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-36763   | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19G02-B04-362814  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 19119-B04-326154  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 20007-F03-0003    | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 20121121          | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 20130906F         | 4        |
| Fagron    | Metronidazol | 20140131f         | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 20140131F         | 3        |
| Fagron    | Metronidazol | 20G07_F03-372291  | 1        |
| Fagron    | Metronidazol | 20g07-f03         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03           | 8               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03_372291    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07F03372286      | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372286    | 5               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20g07-f03-372287    | 2               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372287    | 3               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372288    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372290    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372291    | 14              |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F3-372288     | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 21G29-B02           | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 21G29-B02-213325    | 5               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 21G29-B02-213328    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 21G29-B02-221569    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 21G29-B02-221570    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 220401M             | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 20G07-F03-372291    | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 3212E01870          | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 443-48-1            | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 48(17C10-B04-346277 | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 601021826           | 2               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 601062027           | 4               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 601072127           | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 603041926           | 4               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 604081626           | 6               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 605021726           | 4               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 606/10072017        | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 61021826            | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 700837-0008         | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 700837-B04-367361   | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | 9041303             | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | B04-3628104         | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | B04-3628106         | 2               |
| Fagron                  | Metronidazol    | B04-3673509         | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | F03-3722806         | 2               |
| Fagron                  | Metronidazol    | F03-3722807         | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | F03-3722808         | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | Metr23012023        | 1               |
| Fagron                  | Metronidazol    | PM41                | 1               |
| Farchemia / Gehe        | Metronidazol    | 15253017            | 1               |
| Farchemia S. r. l.      | Metronidazol    | 1609028-01          | 1               |
| Farchemia S.R.L./ Ca... | Metronidazol    | 15253032            | 1               |
| Farchemia/Phönix        | Metronidazol    | 1609028-02          | 1               |
| Fargon                  | Metronidazol    | 13D08-N22           | 1               |
| Fargon                  | Metronidazol    | 14c14-b02-291238    | 1               |
| Fargon                  | Metronidazol    | 19G02-B04-367360    | 1               |
| Fargon                  | Metronidazol    | 21G29-B02-213325    | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 16089235            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17058005            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17058027            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290504            | 2               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290506            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290507            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290517            | 2               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290527            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | 17290532            | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | b04-3673509         | 1               |
| Fiebig                  | Metronidazol    | B04-3673509         | 1               |
| Fischer/Gehe            | Metronidazol    | 15A20-B07-308525    | 1               |
| Frago/Noweda            | Metronidazol    | 16I19-B04-329163    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz     | Charge           | Spektren |
|------------------|--------------|------------------|----------|
| Fragon/Jenne     | Metronidazol | 19G02-B04-367359 | 1        |
| Gatt-Koller      | Metronidazol | 3728/11162017    | 1        |
| Gatt-Koller      | Metronidazol | 497/03151015     | 1        |
| Gatt-Koller      | Metronidazol | 497/03151515     | 1        |
| Gatt-Koller      | Metronidazol | 497/03154015     | 1        |
| Gatt-Koller      | Metronidazol | 606293914        | 1        |
| GEHE 11.06.2014  | Metronidazol | 1307002-01       | 1        |
| Gehe 23.11.18    | Metronidazol | 1706022-02       | 1        |
| Gehe am 04.02.14 | Metronidazol | 1212030-01       | 2        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 17058012         | 1        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 17290506         | 1        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 17290507         | 2        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 17290533         | 1        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 1807039-03       | 1        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 19000516002      | 1        |
| Gehe amax        | Metronidazol | 1908028-02       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 10368318         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1112028-02       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 12110415         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 12110422         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1307002-01       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1307002-02       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 140700301        | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1407003-01       | 2        |
| Gehe             | Metronidazol | 1505024-01       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 15215108         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 15253017         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 15253026         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 15253032         | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 15253032         | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 16089216         | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 16089229         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 16H15-B50-326734 | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 17058013         | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 17058015         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 17058016         | 2        |
| Gehe             | Metronidazol | 17058019         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1707008          | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 17290506         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 17290518         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 1802007-01       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 19000516006      | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 19000516008      | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 190102003        | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 19G02-B04-362813 | 2        |
| Gehe             | Metronidazol | 2005029-02       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 2007002-01       | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 20140131F        | 1        |
| GEHE             | Metronidazol | 22002266007      | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 220631-01        | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | 60106207         | 1        |
| Gehe             | Metronidazol | F03-3722806      | 2        |
| Gehe01/2018      | Metronidazol | 14C14-B02-291237 | 1        |
| Geilenkirchen    | Metronidazol | 13214018         | 1        |
| Geilenkirchen    | Metronidazol | 16089222         | 1        |
| Geilenkirchen    | Metronidazol | 1807039-03       | 1        |
| GH: ...          | Metronidazol | 17290503         | 1        |
| GUMO             | Metronidazol | 2007002-01       | 1        |
| GUMO             | Metronidazol | 2007002-02       | 1        |
| Hedinger/Noweda  | Metronidazol | 166089220        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>           | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|----------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Henry Lamotte              | Metronidazol    | 1212001-02          | 1               |
| Herberata Arzneimittel     | Metronidazol    | 15253024I-02082016  | 1               |
| Hubei Hongyuan             | Metronidazol    | 140700301           | 1               |
| Ichthyol Gesellschaft      | Metronidazol    | 13095005            | 1               |
| Ichthyol/ALH               | Metronidazol    | 1609028-02          | 1               |
| Infectopharm / Alliance    | Metronidazol    | 18B28-B50-354849    | 1               |
| Jenne                      | Metronidazol    | 21002293006         | 1               |
| Kehr                       | Metronidazol    | 17058003            | 1               |
| Kehr                       | Metronidazol    | 17290512            | 1               |
| Klosterring                | Metronidazol    | 16089235            | 1               |
| krieger                    | Metronidazol    | 19010203            | 1               |
| Kuerzel                    | Metronidazol    | 1307002-02          | 1               |
| L10                        | Metronidazol    | 1807039-01          | 4               |
| L12                        | Metronidazol    | 1609028-01          | 1               |
| L12                        | Metronidazol    | 1609028-02          | 1               |
| L30                        | Metronidazol    | 16089224            | 2               |
| Laborch.Apolda/Gehe        | Metronidazol    | 17C10_B04_346278    | 1               |
| Noweda /Cealo              | Metronidazol    | 19000516016         | 1               |
| Noweda 27.11.2019          | Metronidazol    | 19010211            | 1               |
| Noweda/Wepa                | Metronidazol    | 13214017            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 11319818            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 12110404            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 12339501            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 12G04-N15           | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 13095012            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 13214025            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1407003-01          | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1505024-03          | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 160902802           | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1619-B04-329166     | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1701039-01          | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17058004            | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17058005            | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17058013            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17058014            | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1706022-01          | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1707008-01          | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17290518            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17290519            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17290526            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 17290532            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1807039-02          | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 1807039-03          | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 19000516019         | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 19010212            | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 19G02-B04-362814    | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 20004568015         | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 200700201           | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 2007002-01          | 3               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 2007002-02          | 2               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 21002293019         | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 22002266004         | 1               |
| Noweda                     | Metronidazol    | 2207001-01          | 1               |
| Otto Fischar GmbH&Co KG    | Metronidazol    | 17058017            | 1               |
| Phoenix 11.09.13           | Metronidazol    | 12L17-N11           | 1               |
| Phoenix 11.05.2017 6,59EUR | Metronidazol    | 16089220            | 1               |
| Phoenix 12.10.2016 6,63EUR | Metronidazol    | 15253027            | 1               |
| Phoenix 15.05.18 6,52EUR   | Metronidazol    | 17058017            | 1               |
| Phoenix 4.3.2019           | Metronidazol    | 17290526            | 1               |
| Phoenix/Cealo              | Metronidazol    | 17058016/0818E-0187 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| Phoenix                 | Metronidazol |                  | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 121203002        | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 15253032         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 16089201         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 16089224         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17058002         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17058013         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17058026         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17058027         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17290517         | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 17290527         | 2        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 19010202         | 2        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 19010216         | 1        |
| phoenix                 | Metronidazol | 1908028-02       | 2        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 20004568009      | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 200490406        | 1        |
| Phoenix                 | Metronidazol | 3403             | 1        |
| Phönix Gotha            | Metronidazol | 13214017         | 1        |
| Phönix Gotha            | Metronidazol | 17058018         | 1        |
| Phönix/ Corden Pharm... | Metronidazol | 17290518         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 1109030-03       | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 121203001        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 12L17-N11        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 13214017         | 2        |
| Phönix                  | Metronidazol | 13J21-N07        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 15253018         | 1        |
| phönix                  | Metronidazol | 15253026         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 16089212         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 16089223         | 1        |
| Phonix                  | Metronidazol | 1612013-01       | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 1701039-01       | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 17058003         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 17058005         | 1        |
| PHÖNIX                  | Metronidazol | 17058011         | 3        |
| Phönix                  | Metronidazol | 17058016         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 1707008-01       | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 172905070        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 17290527         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 17290532         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 18026401         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 1807039-01       | 2        |
| Phönix                  | Metronidazol | 19000516010      | 2        |
| Phönix                  | Metronidazol | 19010210         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 19010214         | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 200700201        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 2007002-01       | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 20G07-F03-372286 | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 21002293020      | 2        |
| Phönix                  | Metronidazol | 22602266006      | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | 3179             | 1        |
| PHÖNIX                  | Metronidazol | 601062027        | 1        |
| Phönix                  | Metronidazol | Mez5             | 1        |
| Phönix_13.12.2018       | Metronidazol | 17290518         | 1        |
| Pohlpharma/Noweda       | Metronidazol | 601062027        | 3        |
| Polpharma Pharmaceut... | Metronidazol | 16I19-B04-326151 | 1        |
| Polpharma/Noweda        | Metronidazol | 603041926        | 1        |
| Reichelt                | Metronidazol | 17058013         | 1        |
| Röntgen                 | Metronidazol | 1906012-01       | 1        |
| Röntgen                 | Metronidazol | F190012          | 1        |
| Sana                    | Metronidazol | 19010210         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| Sanacorp 27.10.15       | Metronidazol | 15A20-B07-303298 | 1        |
| Sanacorp 02.03.15       | Metronidazol | 13214009         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol |                  | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 12110422         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 12339519         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 12G04-N15        | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 13095002         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 16G02-B04-367358 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 16I19-B04-329159 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 16I19-B04-329160 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 1701039-01       | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17058002         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17058014         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17058018         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 1707008-01       | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17290512         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17290518         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17290525         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17290526         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17290533         | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17C10-B04-338707 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 17C10-B04-346280 | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 19000516003      | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 19010201         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 19010211         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 1906012-01       | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 20004568003      | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 20004568008      | 1        |
| sanacorp                | Metronidazol | 200700201        | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 20G07-F03        | 2        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 20G07-F03-372286 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 21G29-B02-213325 | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 22002266008      | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 39/AKD18         | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 39/AKD6          | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 39AKD15          | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 601021826        | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | 605021726        | 1        |
| Sanacorp                | Metronidazol | F200019          | 1        |
| Spangro 28.05.2014      | Metronidazol | 13/10-N03        | 1        |
| Spangropharm            | Metronidazol | 11319818         | 1        |
| synthetisch             | Metronidazol | 2007002-02       | 1        |
| test                    | Metronidazol |                  | 1        |
| vdl                     | Metronidazol | 12110421         | 1        |
| WE Alliance Healthca... | Metronidazol | 19010201         | 1        |
| WEPA/Gehe               | Metronidazol | 20180515-04P     | 1        |

- 217 027 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 558 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metronidazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1010            | 0              | 173 233         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5004            | 131            | 217 027         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4059 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,4489 % (> 97,3905 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20857     | 21881              | 7,88                      | 131,79                          |
| 21212     | 22472              | 7,50                      | 129,74                          |
| 21213     | 22472              | 6,49                      | 129,32                          |
| 21356     | 21881              | 5,36                      | 132,18                          |
| 21360     | 22472              | 4,68                      | 131,98                          |
| 21881     | 21881              | 0,00                      | 131,20                          |
| 22472     | 22472              | 0,00                      | 131,55                          |
| 22835     | 22472              | 2,63                      | 131,49                          |
| 25330     | 25330              | 0,00                      | 127,30                          |
| 25565     | 25565              | 0,00                      | 131,19                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Miconazolnitrat</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20210-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras; Miconazolum nitricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Miconazolnitrat         | 7     | 16    | 455   |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                           |
|--------------------|----------------------------------------------|
| Econazol           | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Econazolnitrat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Fenticonazolnitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Isoconazol         | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Isoconazolnitrat   | Validierung mit Typ B-Spektren               |
| Sertaconazolnitrat | Validierung mit Typ B-Spektren               |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 12](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat               | 149,10                 | –                              |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Mesalazin                        | >50                    | 64,58                          |
| Clioquinol                       | >50                    | 117,48                         |
| Nicotinsäure                     | >50                    | 171,31                         |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | >50                    | 252,27                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13185601         | 20875     | 40       | 20130704   |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13185601         | 20905     | 80       | 20130704   |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13352802         | 21350     | 39       | 1412250    |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13352802         | 21351     | 40       | 20131118   |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 161447           | 22630     | 40       | 20160617*  |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1307025-02       | 21649     | 60       | 20130806   |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1509014          | 21900     | 60       | 20150930*  |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 13D22-N14        | 20817     | 100      | 20130529   |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-356141 | 24593     | 40       | 20180416   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 499 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 632 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 670 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Miconazolnitrat | 172175           | 23662     | 30       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 182821           | 24388     | 40       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 21000827011      | 26621     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1604004          | 22522     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1607004          | 22671     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1611024          | 22920     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1705039          | 23429     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1710020          | 23775     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1803028          | 24071     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1811015          | 24338     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1904032          | 24601     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 1909029          | 24938     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 2009034          | 25417     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 2103012          | 25676     | 40       |
| Euro OTC  | Miconazolnitrat | 2210002          | 26427     | 40       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08-B02-221067 | 26173     | 40       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 21000827011      | 26621SI   | 20       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08-B02-221067 | 26173SI   | 20       |

- 173573 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3080 Spektren von 782 *Apo-Ident*-Kunden aus 488 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 453 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz        | Charge           | Spektren |
|--------------|-----------------|------------------|----------|
|              | Miconazolnitrat | 2009034-02       | 1        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827013      | 1        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827016      | 3        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827017      | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827021      | 1        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827022      | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827023      | 3        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827024      | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827025      | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 21000827026      | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 2210002-01       | 2        |
|              | Miconazolnitrat | 22832-87-7       | 1        |
|              | Miconazolnitrat | 22F08-B02-221067 | 1        |
|              | Miconazolnitrat | 23000589001      | 1        |
| 18282105     | Miconazolnitrat | 8704870          | 1        |
| 18282114     | Miconazolnitrat | CAELO            | 1        |
| 20; 04.12.13 | Miconazolnitrat | 13185611         | 2        |
| AEP          | Miconazolnitrat | 21000827019      | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------|------------------|----------|
| AHD                       | Miconazolnitrat | 12374307         | 1        |
| Alliance H.               | Miconazolnitrat | 5137910          | 1        |
| Alliance Health 05.0. ... | Miconazolnitrat | 13352801         | 2        |
| Alliance Healthcare       | Miconazolnitrat | 12374307         | 1        |
| Alliance Healthcare       | Miconazolnitrat | 1811015-01       | 2        |
| Alliance Healthcare       | Miconazolnitrat | 18C23-B02-353243 | 1        |
| Alliance Healthcare       | Miconazolnitrat | 18C23-B02-355295 | 1        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 12243802         | 1        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 12374301         | 3        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 15137902         | 1        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 15A13-B07-308432 | 1        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 16144716         | 1        |
| Anzag                     | Miconazolnitrat | 18C23-B02-353243 | 1        |
| Bionorica /Phönix         | Miconazolnitrat | 12C13B03-279593  | 1        |
| Bomastus / Alliance ...   | Miconazolnitrat | 16E04-B03-327367 | 1        |
| Bombastus                 | Miconazolnitrat | 13352806         | 1        |
| Bombastus                 | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318686 | 1        |
| Bombastus                 | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318687 | 1        |
| Bombastus                 | Miconazolnitrat | 16144725         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat |                  | 3        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 1/AD1            | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11104103         | 2        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11104108         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11104109         | 2        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11104113         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11104114         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 1122014A         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11243803         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324901         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324902         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324905         | 4        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324909         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324912         | 2        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 11324913         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 122438           | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243801         | 3        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243802         | 4        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243803         | 9        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243805         | 6        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243806         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12243808         | 9        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12374301         | 4        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12374307         | 15       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12374308         | 6        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 12k02n06         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 1307025-02       | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185601         | 4        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185602         | 7        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185603         | 10       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185609         | 9        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185610         | 6        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185611         | 16       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13185612         | 6        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13282901         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13342801         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13352801         | 17       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13352802         | 17       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13352805         | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13352806         | 13       |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 13352811         | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13D22-N14        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 13H28-N06        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149301         | 14       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149302         | 16       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149303         | 5        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149305         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149308         | 11       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149309         | 9        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149310         | 9        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149311         | 14       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149317         | 10       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14149318         | 22       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1419301          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1419310          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291233 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294959 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294960 | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 14H06-B01-299799 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15/05-B07-312317 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15/08-B07-315481 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 151379           | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137902         | 24       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137903         | 19       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137905         | 11       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137906         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137907         | 13       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137908         | 10       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137909         | 13       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137910         | 7        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137911         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137913         | 5        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137914         | 6        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15137915         | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15A13-B07        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15A13-B07-307140 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-312317 | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-315481 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-315492 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318687 | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-314838 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-315492 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318686 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144701         | 35       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144702         | 27       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144703         | 17       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144704         | 14       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1614471          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144710         | 17       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144711         | 14       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144716         | 30       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144717         | 10       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144720         | 10       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144721         | 15       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144725         | 38       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16144726         | 21       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16e04-b03-321367 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16E04-B03-321367 | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322124 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16E04-B03-325448 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16e04b03327367   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo     | Miconazolnitrat | 16E04-B03-332373 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1705039-01       | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 172117505        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1721505          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17217053         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17217502         | 51       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17217503         | 27       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17217505         | 32       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17217507         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1727503          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 17C01B02340778   | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 180057913        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1803028-01       | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057901         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057902         | 18       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057903         | 29       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057904         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057906         | 38       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057907         | 20       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057907         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057909         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057911         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057912         | 29       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057913         | 33       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057914         | 16       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18057916         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18067907         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1807902          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18182111         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1828109          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1828113          | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 182821002        | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282101         | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282105         | 32       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282106         | 15       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282107         | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282108         | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282109         | 29       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282110         | 27       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282111         | 29       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282113         | 62       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282114         | 19       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1828213          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18282133         | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1850000164       | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 1882105          | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18B06_b03_34778  | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18B06-B03-347788 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18C23-B02        | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18C23-B02-348857 | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18C23-B02-352488 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18C23-B02-353243 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 18C23-B02-355707 | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359396 | 3        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 19A31-B01-360614 | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 200000097003     | 2        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 200000097001     | 1        |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 200000097003     | 30       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 200000097004     | 19       |
| Caelo     | Miconazolnitrat | 200000097005     | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20000097006         | 13              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20000097007         | 30              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20000097009         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2000009705          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2000009707          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 200004304002        | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 200004304003        | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2000097003          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2000097007          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20001304002         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20004304001         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20004304002         | 18              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20004304003         | 39              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 20004304004         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2004304002          | 2               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2004304003          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100027013          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827            | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827001         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827002         | 12              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827003         | 43              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827006         | 10              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827007         | 3               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827008         | 22              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827010         | 4               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827011         | 4               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827012         | 4               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827013         | 13              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827014         | 17              |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827015         | 5               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827016         | 7               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827017         | 5               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827019         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827021         | 3               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827022         | 4               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827023         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827024         | 4               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827025         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827026         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21000827103         | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100827002          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100827003          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100827008          | 2               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100827014          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2100827019          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2103012-01          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 211019(20004304002) | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 211020(21000827002) | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21C09-F01-377510    | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 21C09-F01-3775100   | 2               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 220004304003        | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2747                | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2773                | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2777                | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2787                | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2796                | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 28051306            | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2900/10/14          | 1               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 2900/11/15          | 3               |
| Caelo            | Miconazolnitrat | 29001614            | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 4061304     | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 411092-2-P  | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 8/AKD4      | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 818A-03451  | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 8704870     | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 8716        | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | 9177904     | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | AKD9        | 1        |
| Caelo                     | Miconazolnitrat | F04-3700307 | 2        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Miconazolnitrat | 18282113    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282111    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282110    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282113    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827022 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 14149301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 11324904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 13185602    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282111    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18057914    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282106    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 2000009703  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282111    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Miconazolnitrat | 20000097003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Miconazolnitrat | 21000827003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Miconazolnitrat | 21000827022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18057906    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20004304003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Miconazolnitrat | 20004304003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Miconazolnitrat | 20000097003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Miconazolnitrat | 20004304002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Miconazolnitrat | 21000827013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Miconazolnitrat | 21000827016 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18057913    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 182821002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282113    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20004304003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20004304004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20004304001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282113    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282114    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827019 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat |             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20004304002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 21000827003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Miconazolnitrat | 21000827008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 18282105    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Miconazolnitrat | 20000097004 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Miconazolnitrat | 20000097005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Miconazolnitrat | 20004304003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Miconazolnitrat | 21000827003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Miconazolnitrat | 18282105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 16144702    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 16144717    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18057906    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18057912    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18057913    | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18057914    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18100226    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 182821002   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282105    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282106    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282108    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282109    | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282110    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282111    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282112    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282113    | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 18282114    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 19J16-F02   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097003 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097005 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097007 | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20000097009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 2000097004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20004304001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20004304002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20004304003 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 20004304004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827002 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827003 | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827008 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827013 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827015 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827016 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827017 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827021 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | 21000827023 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Miconazolnitrat | F01-3775100 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 18057912    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 18057913    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 18282110    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 18282113    | 3        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 20000097003 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Miconazolnitrat | 20000097007 | 1        |
| Caesar & Loretz/AHC     | Miconazolnitrat | 15137910    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Miconazolnitrat | 20000097003 | 2        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Miconazolnitrat | 20000097004 | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Miconazolnitrat | 20000097007 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz           | Miconazolnitrat | 16144724         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Miconazolnitrat | 18282109         | 2        |
| Caesar & Loretz           | Miconazolnitrat | 1850000164       | 1        |
| Caesar Loretz Gehe        | Miconazolnitrat | 21000827008      | 1        |
| Caesar und Loretz         | Miconazolnitrat | 12243805         | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Miconazolnitrat | 20004304002      | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH ...    | Miconazolnitrat | 12243808         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH /Anzag | Miconazolnitrat | 14149310         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Miconazolnitrat | 13185603         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Miconazolnitrat | 13352802         | 1        |
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Miconazolnitrat | 12374301         | 1        |
| Cealo / Otto Geilenk...   | Miconazolnitrat | 18282106         | 1        |
| Cealo / Otto Geilenk...   | Miconazolnitrat | 18282111         | 1        |
| Cealo/Gehe                | Miconazolnitrat | 20000097007      | 1        |
| Dr. Wolff                 | Miconazolnitrat | 18E04-B03        | 1        |
| E+J, 27.09.2016           | Miconazolnitrat | 15137915         | 1        |
| Ebert & Jacobi            | Miconazolnitrat | 15137914         | 1        |
| Erregierre / Gehe         | Miconazolnitrat | 18282114         | 1        |
| Erregierre IT/Noweda      | Miconazolnitrat | 15137905         | 1        |
| Erregierre spa            | Miconazolnitrat | 18282111         | 1        |
| Erregierre/Noweda         | Miconazolnitrat | A180001          | 1        |
| Erregierre/Noweda         | Miconazolnitrat | A190001          | 1        |
| EuRho/ AHD                | Miconazolnitrat | 16E04-B03-332373 | 1        |
| EuRho                     | Miconazolnitrat | 161102401        | 1        |
| EuRho                     | Miconazolnitrat | 1705039-01       | 2        |
| euRho                     | Miconazolnitrat | 2009034-01       | 1        |
| euro AHD                  | Miconazolnitrat | 1710020-015633   | 1        |
| euro AHD                  | Miconazolnitrat | 1710020-015639   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1307025-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1307025-02       | 2        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 140902301        | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1409023-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 140902302        | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1409023-02       | 4        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1504003-01       | 2        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1504903-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1509014-01       | 6        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1604004-01       | 5        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1607004-01       | 9        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1611024-01       | 12       |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1611024-015307   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1611024-015330   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1611024-02       | 3        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 16144701         | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322124 | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 16E04-B03-327362 | 2        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 170503901        | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1705039-01       | 12       |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1705039-015371   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1705039-015432   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1705039-02       | 6        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1710020-01       | 9        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1710020-015457   | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 17C01-B02-339699 | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 17C01-B02-341814 | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1803028-01       | 23       |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 18057907         | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 18057912         | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 1811015          | 1        |
| Euro OTC                  | Miconazolnitrat | 181101501        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1811015-01       | 20              |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1850003395       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 19009029-01      | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1904032-01       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1909029-01       | 21              |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 190929-01        | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1950000070       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 1950001767       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359397 | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2009034-01       | 20              |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2009034-02       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2009034-03       | 3               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 20180430/5       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 210301201        | 2               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2103012-01       | 16              |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2103012-02       | 1               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | 2210002-01       | 3               |
| Euro OTC         | Miconazolnitrat | F02-3670602      | 1               |
| Euro/Phönix      | Miconazolnitrat | 1803028-01       | 3               |
| EuroPTC/Phönix   | Miconazolnitrat | 14149316         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat |                  | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 12/21-M03        | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 12A16-N02        | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 12H10-N02        | 4               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 12K02-N06        | 5               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13061501         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 1316Q-03451      | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 1328-N06         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14-B09        | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14B09283005   | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14-B09-287453 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14-B09-287486 | 5               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14-B09-287487 | 3               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13A14-B09-287488 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13D22-N14        | 6               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13E13-N04        | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13E13-N08        | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13H28_N06        | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13H28-N06        | 13              |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 13H28-N06        | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14051403         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14149313         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18B02         | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02        | 4               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14b18-B02-291231 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291232 | 4               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14b18-b02-291247 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291247 | 2               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291248 | 7               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291249 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14B18-B02-291250 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14D25-B06        | 4               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294958 | 15              |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294959 | 8               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14d25-b06-294960 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294960 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14d25-b06-299790 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14D25-B06-299790 | 3               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14H06-B01-299798 | 1               |
| Fagron           | Miconazolnitrat | 14H06-B01-299799 | 8               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Miconazolnitrat | 14H06-B01-299813     | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 14H16-B01-299798     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-B07-312317     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-b07-314838     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-B07-314838     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-B07-315481     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-b07-315492     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-B07-316911     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-B07-318686     | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15/08-b07-318687     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1508-B07-314838      | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1508-B07-318686      | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15108-b07-312321     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15108-B07-318485     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15137905             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15137915             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-807            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07            | 7        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07-306565     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07-306791     | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07-306791nron | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15a13-b07-307140     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07-307140     | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15a13-b07-308432     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15A13-B07-308432     | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07            | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-215492     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-3121321    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15i08-b07-312317     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-312317     | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-312321     | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-314838     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-31485      | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15i08-b07-315481     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-315481     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-315492     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318485     | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318686     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I08-B07-318687     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15I18-B07-318485     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15108-B07-312321     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15108-B07-315492     | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 15108-B07-318686     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 160711M              | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16144702             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16144703             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16144725             | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03            | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-321354     | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-321367     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322124     | 15       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16e04-b03-322131     | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322131     | 9        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322132     | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-327362     | 9        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-327367     | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-330082     | 9        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-332373     | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17011307             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01B02             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------------|---------------------|----------|
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02           | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-225671    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17c01-b02-334877    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-334877    | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-334882    | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17c01-b02-335671    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-335671    | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-338798    | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17c01-b02-340778    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-340778    | 15       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-341395    | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1811015-01          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1850000164          | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1850003395          | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18B06-B03           | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18b06-b03-345419    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18B06-B03-345419    | 10       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18B06-B03-345422    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18b06-b03-345423    | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18B06-B03-345423    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18b06-b03-347788    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18B06-B03-347788    | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18c23-b02           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02           | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-248857    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-347802    | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18c23-b02-348857    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-348857    | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-350961    | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-351310    | 10       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-352488    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18c23-b02-352489    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-352489    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-353243    | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18c23-b02-354469    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-354469    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-355295    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18c23-b02-355707    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-355707    | 7        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C23-B02-356141    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 18C-B02-354469      | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19041705            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19051402            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19500002545P-200709 | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 1950002545          | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01           | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31B0132992       | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-358150    | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359391    | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-b01-359392    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359392    | 17       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31B01359396      | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359396    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359397    | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-360612    | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-360613    | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-360614    | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359392    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19F16-F02-366310    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F01-367062    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge                     | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------------|----------|
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02                  | 7        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-366299           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-366300           | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02366310            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-366310           | 7        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-3663100          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-366311           | 14       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-3670603          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-367062           | 9        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-367063           | 6        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-367064           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 19J16-F02-37062            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20081201                   | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2050000157                 | 7        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-04-376344            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04                  | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-370036           | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-370037           | 15       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-370040           | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-3700400          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-370270           | 8        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-376344           | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2150000385                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01                  | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-277510           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-37510            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-37513            | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-377509           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-377510           | 11       |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-377510/215000038 | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 21C09-F01-377513           | 5        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08_B02_213580           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08-B02                  | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22f08-b02-213149           | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08-B02-213149           | 9        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F-08-B02-213149          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08B02213580             | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 22F08-B02-221067           | 3        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2366310                    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 27061202                   | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/03/16                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/04/14                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/08/12                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/09/16                 | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/10/14                 | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/11/15                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/15/13                 | 2        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900/16/14                 | 4        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 2900-03-16                 | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 29091808                   | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 20B21-F04-3700400          | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 31101306                   | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 3248                       | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 4111301                    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | 8568674                    | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | B01-3593902                | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | B01-3593906                | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | B01-359396                 | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | B01-3606104                | 1        |
| Fagron    | Miconazolnitrat | F02-3670602                | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Miconazolnitrat | F04-3700307      | 2        |
| Fagron                  | Miconazolnitrat | F04-3700400      | 1        |
| Fagron                  | Miconazolnitrat | F04-3763404      | 1        |
| Fargon/Phönix           | Miconazolnitrat | 19J16-F02-367063 | 1        |
| Fargon                  | Miconazolnitrat | 14D25-B06-294959 | 1        |
| Fargon                  | Miconazolnitrat | 18B06-B03-345423 | 1        |
| Fargon                  | Miconazolnitrat | 22F08-B02-213149 | 1        |
| Faron                   | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359397 | 1        |
| Fiebig                  | Miconazolnitrat | 15/08-B07-314838 | 1        |
| Fiebig                  | Miconazolnitrat | 16144726         | 1        |
| Fischar / Geilenkirchen | Miconazolnitrat | 16144726         | 1        |
| Fragon                  | Miconazolnitrat | 18C23-B02-348857 | 1        |
| GEHE 13.05              | Miconazolnitrat | 14149311         | 1        |
| Gehe 6.03.15            | Miconazolnitrat | 14149308         | 2        |
| Gehe am 29.04.2014      | Miconazolnitrat | 13352802         | 4        |
| Gehe/Ichthyol           | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322132 | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 13352811         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 14149301         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 16144702         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 16144704         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 16144711         | 1        |
| GEHE                    | Miconazolnitrat | 16144716         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 16144720         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 16E04-B03-327362 | 1        |
| GEHE                    | Miconazolnitrat | 18057903         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 18282105         | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 18B06-B03-345419 | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 20000097005      | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 21000827003      | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 21000827008      | 2        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 21000827016      | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 21000827023      | 1        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 21000827025      | 2        |
| Gehe                    | Miconazolnitrat | 210301201        | 1        |
| gehe-06.11.18           | Miconazolnitrat | 18057906         | 1        |
| Geibo/Noweda            | Miconazolnitrat | 17217503         | 1        |
| Geilenkirchen           | Miconazolnitrat | 17217505         | 3        |
| Geilenkirchen           | Miconazolnitrat | 18057914         | 1        |
| Hedinger                | Miconazolnitrat | 16144720         | 2        |
| Hedinger                | Miconazolnitrat | P2018/114        | 1        |
| Herstellung             | Miconazolnitrat | 13185602         | 1        |
| Ichthyol/Phoenix        | Miconazolnitrat | 16/098/M         | 1        |
| Jenne                   | Miconazolnitrat | 21000827002      | 1        |
| Kehr                    | Miconazolnitrat | 17C01-B02-334877 | 1        |
| Kehr                    | Miconazolnitrat | 21000827022      | 1        |
| Kehr                    | Miconazolnitrat | 21000827024      | 1        |
| Miconazolnitrat         | Miconazolnitrat | 20B21-F04-376344 | 1        |
| Noveda                  | Miconazolnitrat | 18282105         | 1        |
| Noweda 10.12.2019       | Miconazolnitrat | 18282106         | 1        |
| Noweda 26.11.2019       | Miconazolnitrat | 18282111         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat |                  | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 14149310         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 14149311         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 15137903         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 16144704         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 16144721         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322124 | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 1705039-02       | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 17217502         | 1        |
| Noweda                  | Miconazolnitrat | 17217505         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz        | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 18057913         | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 18282109         | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 18282113         | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 19A31-B01-359392 | 3        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 20000097003      | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 21000827008      | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 21000827013      | 1        |
| Noweda                   | Miconazolnitrat | 21000827022      | 1        |
| Olon (Lodiagiano)/Sa...  | Miconazolnitrat | 2050000157       | 1        |
| Otto Geilenkirchen       | Miconazolnitrat | 21000827024      | 1        |
| Phoenix 21.10.14         | Miconazolnitrat | 14149301         | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 13185611         | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 13352801         | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 15137915         | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 15E04-B03-327367 | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 17C01-B02-334882 | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 18C23-B02-352489 | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | 22110002-01      | 1        |
| Phoenix                  | Miconazolnitrat | B01-3606104      | 1        |
| PhoenixWE: 28.04.18 ...  | Miconazolnitrat | 17217505         | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 13H28-N06        | 1        |
| phönix                   | Miconazolnitrat | 15137907         | 1        |
| phönix                   | Miconazolnitrat | 16144701         | 2        |
| phönix                   | Miconazolnitrat | 16144716         | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322124 | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 16E04-B03-322131 | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 17217502         | 2        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 18C23-B02-355707 | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 1909029-01       | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 2009034-01       | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 20B21f04376344   | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 20B21-F04-376344 | 1        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 2103012-01       | 3        |
| Phönix                   | Miconazolnitrat | 3133             | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat |                  | 1        |
| Sanacorp EK:5,95 ...     | Miconazolnitrat | 16144703         | 1        |
| Sanacorp W.E:27.03.1 ... | Miconazolnitrat | 16144726         | 2        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat |                  | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 12243801         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 12243803         | 2        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 13352801         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 16144720         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18057903         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18057912         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18057913         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18282107         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18282108         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18282109         | 2        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18282112         | 2        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18282113         | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 18C23-B02-351310 | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 21000827006      | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 21000827008      | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 21000837088      | 1        |
| Sanacorp                 | Miconazolnitrat | 2900/09/16       | 1        |

- 219082 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 827 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Miconazolnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 499             | 0              | 148 632         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 670             | 0              | 173 573         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3075            | 5              | 219 082         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7976 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1045 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8377 % (> 99,7403 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20817     | 21900             | 6,30                      | 53,42                           |
| 20875     | 21350             | 8,64                      | 53,61                           |
| 20905     | 21900             | 7,66                      | 47,00                           |
| 21350     | 21350             | 0,00                      | 52,69                           |
| 21351     | 21350             | 2,80                      | 51,31                           |
| 21649     | 21900             | 6,90                      | 51,92                           |
| 21900     | 21900             | 0,00                      | 54,14                           |
| 22630     | 22630             | 0,00                      | 55,19                           |
| 24593     | 21900             | 6,70                      | 53,80                           |



Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Minoxidil                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20879-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Minoxidil               | 10    | 17    | 547   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 70,37                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Minoxidil | 13039501   | 20879     | 40       | 20130306           |
| Caelo     | Minoxidil | 14093701   | 21359     | 40       | 20140428           |
| Caelo     | Minoxidil | 14093701   | 21361     | 40       | 20140428           |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1311038-01 | 21630     | 59       | AR-15-FG-007848-01 |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1411006-01 | 21912     | 60       | 20141210           |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1509035    | 21933     | 60       | 20151016*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1602013    | 22365     | 60       | 20160225*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1612011    | 22982     | 40       | 20170130*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2004030    | 25162     | 40       | 20200528*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2109021    | 25888     | 50       | 20211104*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2109021    | 25888SI   | 50       | 20211104*          |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2209016    | 26337     | 40       | 20221005*          |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 579 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 552 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1240 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Minoxidil | 172278           | 23816                | 40       |
| Caelo     | Minoxidil | 191957           | 24758                | 40       |
| Caelo     | Minoxidil | 20001705         | 25613                | 40       |
| Caelo     | Minoxidil | 23001171         | 26845                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1607007          | 22688                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1705008          | 23437                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1710043          | 23896                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1803004          | 24062                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1807018-01       | 24190                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1901005          | 24489                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025          | 24803                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2001035          | 25120                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008040          | 25334                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008039          | 25343                | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2109018          | 25866                | 50       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2209017          | 26349                | 40       |
| Fagron    | Minoxidil | 22C01-B03-218964 | 26139                | 40       |
| Caelo     | Minoxidil | 20001705         | 25613SI              | 40       |
| Caelo     | Minoxidil | 23001171         | 26845SI              | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1411006-01       | 21912SI <sup>†</sup> | 60       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1509035          | 21933SI <sup>†</sup> | 60       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1602013          | 22365SI <sup>†</sup> | 60       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1612011          | 22982SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008040          | 25334SI              | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008039          | 25343SI              | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Minoxidil | 2109018          | 25866SI              | 50       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2209016          | 26337SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2209017          | 26349SI              | 40       |
| Fagron    | Minoxidil | 22C01-B03-218964 | 26139SI              | 40       |

- 173 003 Spektren aus insgesamt 3445 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3175 Spektren von 748 *Apo-Ident*-Kunden aus 569 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 518 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
|                         | Minoxidil | 21002063022      | 1        |
|                         | Minoxidil | 2109018-01       | 1        |
|                         | Minoxidil | 2109021-01       | 2        |
|                         | Minoxidil | 2109021-02       | 2        |
|                         | Minoxidil | 22000546006      | 1        |
|                         | Minoxidil | 22000546008      | 1        |
|                         | Minoxidil | 2209016-01       | 7        |
|                         | Minoxidil | 2209017-01       | 1        |
|                         | Minoxidil | 22C01-B03-220935 | 1        |
|                         | Minoxidil | Minox280623      | 1        |
| /Noweda                 | Minoxidil | 181498002        | 1        |
| A.H.D                   | Minoxidil | 1210056-01       | 1        |
| AHC 14.08.13 EK40,14    | Minoxidil | 1210056-02       | 1        |
| AHD/Euro                | Minoxidil | 171004301        | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 1210056-01       | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 1311038-01       | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 1504013-02       | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 15230812         | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 18149801         | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 1907025-02       | 1        |
| AHD                     | Minoxidil | 200803901        | 1        |
| Alliance health         | Minoxidil | 1411006-01       | 3        |
| Alliance Healthc. 15... | Minoxidil | 1203035-03       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Minoxidil | 1210056-01       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Minoxidil | 1210056-02       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Minoxidil | 21002063013      | 1        |
| Alliance                | Minoxidil | 21002063017      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-------------------------|-----------|----------------------|----------|
| Anzag 14.11.12 ek:40,14 | Minoxidil | 120303501            | 1        |
| Anzag 18.10.12 ek:40,14 | Minoxidil | 1203035-01           | 1        |
| Anzag                   | Minoxidil | 1112024-02           | 1        |
| Anzag                   | Minoxidil | 13E13-N10            | 1        |
| Anzag                   | Minoxidil | 14234505             | 1        |
| anzag                   | Minoxidil | 1504013-02           | 1        |
| api-ident               | Minoxidil | 1710043-01           | 2        |
| apo-ident.              | Minoxidil | 1607007-07           | 1        |
| Apo-ident               | Minoxidil | 190102502            | 1        |
| apomix                  | Minoxidil | 1504013-02           | 1        |
| apomix                  | Minoxidil | 1602013-01           | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil |                      | 51       |
| Audor Pharma            | Minoxidil | 1803004-01           | 2        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | 20008039-01          | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | 414E-02844           | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | 8/14M                | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP001/16M            | 7        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP006/13M            | 2        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP006/17M            | 5        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP007/15M            | 4        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP008/14M            | 6        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP010/12M            | 5        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP011/16M            | 2        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP012/16M            | 4        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP012/16M/5270       | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP016/15M            | 8        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP-016/15M           | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP020/11M            | 3        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | AP088/14M            | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | APK007               | 1        |
| Audor Pharma            | Minoxidil | APK0071/16/04/065-1M | 1        |
| Bombastus               | Minoxidil | 1112024-03           | 1        |
| Bombastus               | Minoxidil | 1705008-01           | 2        |
| Bombastus               | Minoxidil | 1710043-01           | 1        |
| Bombastus               | Minoxidil | 4/13                 | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil |                      | 11       |
| Caelo                   | Minoxidil | 1070318/17227803     | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 1112024-01           | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11150207             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11150209             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11302003             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11302005             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11e17-n07            | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 11K11-n09            | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12023901             | 2        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12023902             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12023907             | 4        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12023908             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 1203035              | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 1203035-01           | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 121005601            | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 1210056-01           | 2        |
| Caelo                   | Minoxidil | 1210056-02           | 3        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12273703             | 2        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12273704             | 3        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12273710             | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 12H07-N03            | 4        |
| Caelo                   | Minoxidil | 13/23-N07            | 1        |
| Caelo                   | Minoxidil | 13039501             | 7        |
| Caelo                   | Minoxidil | 13039503             | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------|---------------------|----------|
| Caelo     | Minoxidil | 130402901           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 130402902           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1309501             | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1311038-01          | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179501            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179501-3467312121 | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179502            | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179503            | 6        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179504            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 13179507            | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 13373106            | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 13E13-N10           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 13I23-N07           | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 13K04B05290380      | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1405028-01          | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 14062018-RQ-A       | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 14093702            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 14093703            | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 14093706            | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 14093707            | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1411006-01          | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 14234502            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 14234505            | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 14234509            | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 14L03-B02-301431    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 150401301           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1504013-01          | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 1504013-02          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1509035             | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1509035-01          | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 1520002455          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230802            | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230803            | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230804            | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230805            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230806            | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230811            | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 15230812            | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436024            | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436201            | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436202            | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436202/1060217    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436204            | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436404            | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436406            | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436408            | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436412            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436414            | 6        |
| Caelo     | Minoxidil | 15436415            | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 15E19-B06-308182    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15E19-B06-308183    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15E19-B06-309180    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15H07-B03-317340    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15K17-B05-318240    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15K17-B05-318692    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15K17-B06-321926    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 15k17-b06-324965    | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 160013-01           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1602013-01          | 9        |
| Caelo     | Minoxidil | 160201302           | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Minoxidil | 1602013-02         | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 1607007-01         | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 160707-01          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 161201101          | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 1612011-01         | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 16J24-B04-328218   | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 16J24-B05-331128   | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 16J24-B05-332092   | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 170043-01          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 17011602           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 170500801          | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 1705008-01         | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 1710043-01         | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 17227801           | 18       |
| Caelo     | Minoxidil | 17227803           | 20       |
| Caelo     | Minoxidil | 17228703           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 17H08-B06-341377   | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 17H08-B06-342282   | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 18016103           | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 18016104           | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 18016107           | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 18016109           | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 18016112           | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 1803004-001        | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1803004-01         | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 1807018_01         | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 180701801          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1807018-01         | 8        |
| Caelo     | Minoxidil | 181498001          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 181498002          | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149801           | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149802           | 18       |
| Caelo     | Minoxidil | 18149805           | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149810           | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149811           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149813           | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 18149815           | 17       |
| Caelo     | Minoxidil | 18159810           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 187018-01          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 18C20-B01-35661844 | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 18C27-B01          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1901005-01         | 3        |
| Caelo     | Minoxidil | 190702501          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 1907025-01         | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 190702502          | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 19149810           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 19157002           | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 191957002          | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 191957003          | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 191957004          | 5        |
| Caelo     | Minoxidil | 191957007          | 7        |
| Caelo     | Minoxidil | 191957010          | 6        |
| Caelo     | Minoxidil | 200001705004       | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 2000040            | 1        |
| Caelo     | Minoxidil | 20001705004        | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 20004048001        | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 20004048003        | 9        |
| Caelo     | Minoxidil | 20004048005        | 4        |
| Caelo     | Minoxidil | 20004048008        | 2        |
| Caelo     | Minoxidil | 20004048009        | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz  | Charge          | Spektren |
|--------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Caelo                    | Minoxidil | 20004048012     | 2        |
| Caelo                    | Minoxidil | 2000408012      | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 200804001       | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 2008040-01      | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 20151112-5      | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 20160211-1      | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063001     | 5        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063003     | 3        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063005     | 2        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063006     | 5        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063009     | 2        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063011     | 4        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063012     | 2        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063015     | 2        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063017     | 3        |
| Caelo                    | Minoxidil | 21002063018     | 6        |
| Caelo                    | Minoxidil | 22031402        | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 2827            | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 2905047-01      | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 3013M-02844     | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 31051305        | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 41/17           | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 5081502         | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 5217M-02844     | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | 8719            | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | AP006/17M       | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | AP011/16M       | 1        |
| Caelo                    | Minoxidil | K0071/16/04/065 | 1        |
| Caesaer/Jenne            | Minoxidil | 18016103        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 14093702        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 14234505        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 18149813        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Minoxidil | 20004048009     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 20004048005     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 20004048008     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 191957002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 20004048012     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Minoxidil | 21002063004     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil |                 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 13039501        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 17227803        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 181498002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 18149801        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 18149802        | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 18149810        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 18149813        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 18149815        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 191957002       | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 191957004       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 191957007       | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 191957010       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 20001705004     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 20004048003     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 20004048005     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 20004048008     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 20004048009     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 21000123003     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 21002063001     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 21002063003     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Minoxidil | 21002063004     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>     | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|----------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 21002063005   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 21002063006   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 21002063011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 21002063012   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 21002063017   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 22000546005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH | Minoxidil       | 22000546008   | 1               |
| Caesar & Loretz      | Minoxidil       | 15436414      | 1               |
| Caleo/ Noweda        | Minoxidil       | 18016104      | 1               |
| Doppeleiche Apotheke | Minoxidil       | 13E13-N10     | 2               |
| Dr. Wolff / Sanacorp | Minoxidil       | 1901005-01    | 2               |
| EuRho / 2            | Minoxidil       | 2004030-01    | 1               |
| EuRho / Noweda       | Minoxidil       | 1304029-02    | 1               |
| EuRho / Sanacorp     | Minoxidil       | 1710043-01    | 1               |
| EuRho / Sanacorp     | Minoxidil       | 2008040-01    | 2               |
| EuRho/ Alliance      | Minoxidil       | 1705008-01    | 1               |
| EuRho/ Alliance      | Minoxidil       | 1901005-01    | 1               |
| EuRho/ Noweda        | Minoxidil       | 1807018-01    | 1               |
| EuRho/ NOWEDA        | Minoxidil       | 1807018-01    | 1               |
| EuRho/ Phoenix       | Minoxidil       | 2109018-01    | 2               |
| EuRho/ Anzag         | Minoxidil       | 1411006-01    | 1               |
| EuRho/ Fiebig        | Minoxidil       | 1411006-01    | 1               |
| EuRho/ Gehe          | Minoxidil       | 2008039-01    | 2               |
| EuRho/ Kehr          | Minoxidil       | 1803004-01    | 2               |
| EuRho/ Kehr          | Minoxidil       | 30/17         | 1               |
| EuRho/ Noweda        | Minoxidil       | 1607007-01    | 1               |
| EuRho/ Noweda        | Minoxidil       | 1710043-01    | 2               |
| Eurho/ Phönix        | Minoxidil       | 2004030-01    | 1               |
| Eurho/ Phönix        | Minoxidil       | 2008039-01    | 1               |
| EuRho/ Sanacorp      | Minoxidil       | 17050008-01   | 1               |
| EuRho/ Sanacorp      | Minoxidil       | 1803004-01    | 2               |
| EuRho/ Sanacorp      | Minoxidil       | 1901005-01    | 1               |
| EuRho/ Sanacorp      | Minoxidil       | 1907025-01    | 2               |
| EuRho/ Sanacorp      | Minoxidil       | 2004030-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1105030-02    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1108039-02    | 2               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1602013-02    | 1               |
| eurho                | Minoxidil       | 1705008-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1705008-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1710043-01    | 3               |
| Eurho                | Minoxidil       | 1803004-01    | 2               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1803004-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 1901005-01    | 3               |
| EuRho                | Minoxidil       | 2004030-01    | 5               |
| EuRho                | Minoxidil       | 2008039-01    | 2               |
| euRho                | Minoxidil       | 2008040-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 2008040-01    | 1               |
| EuRho                | Minoxidil       | 2109018-01    | 2               |
| Eurho                | Minoxidil       | 2109021-02    | 2               |
| Euro OCT / Krieger   | Minoxidil       | 2001035-01    | 1               |
| Euro OT/ Phönix      | Minoxidil       | 1710043-01    | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       |               | 16              |
| Euro OTC             | Minoxidil       | /18/07/1402   | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 10/13         | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 1009042-01    | 3               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 103004-01     | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 104029-02     | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 1102010-02    | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 1108039-01    | 1               |
| Euro OTC             | Minoxidil       | 1108039-03    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1112024-01    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1112024-02    | 5               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1112024-03    | 3               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 12/16         | 2               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 12/17         | 2               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1203035       | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1203035-01    | 10              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1203035-02    | 6               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 120303503     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1203035-03    | 11              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 12100056-01   | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 121005601     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1210056-01    | 14              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1210056-02    | 26              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 13001         | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 130402901     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1304029-01    | 16              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 130402902     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1304029-02    | 15              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1304029-C2    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 131103801     | 4               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1311038-01    | 30              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 13110838-01   | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 140502801     | 3               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1405028-01    | 29              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 14050281      | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1405028-1     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 140528-01     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 141100601     | 5               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1411006-01    | 43              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1411006601    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 150401-01     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1504013-01    | 38              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1504013-02    | 27              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1504013-2     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 15081829      | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1509035-01    | 42              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 15436404      | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 160201301     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1602013-01    | 44              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1602013-02    | 14              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1602013-1     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1602016-01    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 16070007-01   | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1607001-01    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1607007       | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 160700701     | 3               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1607007-01    | 40              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 16112011-01   | 2               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 16120-01      | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 161201-01     | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1612011       | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 161201101     | 2               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1612011-01    | 81              |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1612011-011   | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 16122011_01   | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 17050008      | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1705008_01    | 1               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 170500801     | 3               |
| Euro OTC         | Minoxidil       | 1705008-01    | 56              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Minoxidil | 1707018-01         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 170703M/1602013-02 | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1710043_01         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 171004301          | 9        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1710043-01         | 103      |
| Euro OTC  | Minoxidil | 17100-43-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1710043-03         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 17H08-B06          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 17H08-B06-342282   | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 17H08-B09-346945   | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 18030004-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1803004            | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1803004_01         | 2        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 180300401          | 7        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1803004-01         | 113      |
| Euro OTC  | Minoxidil | 180304-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1807017-01         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1807018            | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 180701801          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1807018-01         | 60       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1807018-02         | 3        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 180708-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 180718-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 19/15              | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 19/16              | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 190100-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 19010005-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 190100501          | 3        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1901005-01         | 83       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 19011005-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025            | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025_01         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 190702501          | 4        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025-01         | 63       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 190702502          | 4        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025-02         | 38       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1907025-41         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 1919               | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 20004048005        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2000804001         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 20008040-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2001035-01         | 23       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2002312844         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2004020-01         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 200403001          | 9        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2004030-01         | 116      |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2004030-1          | 2        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 20080039-01        | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 200803901          | 9        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008039-01         | 90       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008040_01         | 2        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 200804001          | 2        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008040-01         | 91       |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2008040-1          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 200840-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2091714            | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 210018-01          | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2103021-02         | 1        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 210901801          | 2        |
| Euro OTC  | Minoxidil | 2109018-01         | 51       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------|
| Euro OTC                | Minoxidil | 2109021-01        | 12       |
| Euro OTC                | Minoxidil | 2109021-02        | 8        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 2209016-01        | 4        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 29071402          | 1        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 4/13              | 2        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 4004030-01        | 1        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 6/12              | 2        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 6614849           | 1        |
| Euro OTC                | Minoxidil | 700158            | 1        |
| Euro Pharm/Gehe         | Minoxidil | 1901005-01        | 1        |
| euro pharm              | Minoxidil | 1590035           | 1        |
| Euro/ Phönix            | Minoxidil | 1405028-01        | 1        |
| EUro/AHD                | Minoxidil | 1203035-03        | 2        |
| Euro/Anzag              | Minoxidil | 150903501         | 1        |
| Euro/Gehe               | Minoxidil | 1112024-03        | 1        |
| Euro/Gehe               | Minoxidil | 140528-01         | 1        |
| Euro/Krieger            | Minoxidil | 1602013-02        | 1        |
| Euro/Noweda             | Minoxidil | 1602013-02        | 1        |
| Euro/Noweda             | Minoxidil | 1612011-01        | 1        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 161201101         | 2        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 1612011-01        | 1        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 1901005           | 1        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 1901005-01        | 3        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 2001035-01        | 1        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 20044030-01       | 1        |
| Euro/Phönix             | Minoxidil | 210901801         | 2        |
| Euro                    | Minoxidil | 1304029-02        | 1        |
| Euro                    | Minoxidil | 1504013-01        | 2        |
| euro                    | Minoxidil | 2008039-01        | 1        |
| euroct/Gehe             | Minoxidil | 1304029-01        | 1        |
| EuRoh/ Gehe             | Minoxidil | 2008039-01        | 1        |
| EuRoh                   | Minoxidil | 2008040-01        | 1        |
| europharm/gehe          | Minoxidil | 1710043-01        | 1        |
| Europharm/Sanacorp      | Minoxidil | 1210056-01        | 1        |
| Faagron/Fiebig 09.04.19 | Minoxidil | 18c27-B01-354525  | 1        |
| Fagrin                  | Minoxidil | 15K17-B06-321926  | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil |                   | 2        |
| Fagron                  | Minoxidil | 1/16M             | 2        |
| Fagron                  | Minoxidil | 11021402          | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 11E17-N07         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 11H07-N03         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 11K11-N09         | 2        |
| Fagron                  | Minoxidil | 120303503         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 1210056-02        | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12A25-N04         | 4        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12C29-N05         | 4        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12C29-N050087/240 | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12C29-N050145/240 | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07N03          | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07-N03         | 12       |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07-N030265/432 | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07-No3         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07-N03         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 12H07-N03         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 1311038-01        | 2        |
| Fagron                  | Minoxidil | 13E13N10          | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 13E13-N10         | 9        |
| Fagron                  | Minoxidil | 13H07-N03         | 1        |
| Fagron                  | Minoxidil | 13I23-N07         | 8        |
| Fagron                  | Minoxidil | 13J23N07          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Minoxidil | 13J29-B02         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 13K04-B05-0004    | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 13K04-B05-290377  | 6        |
| Fagron    | Minoxidil | 13K04-B05-290379  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 13K04-B05-290380  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 13L23-N07         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 1411006-01        | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 1420001962        | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14B04-B07         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14B04-B07-290883  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 14B04-B07-297364  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02         | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-30129   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-301428  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02301429   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-301429  | 7        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-301430  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-301431  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02301434   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-B02-301541  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 14L03-Bo2-301430  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 1504013-01        | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 1510001251        | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 1520000768        | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 1520002631        | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15436408          | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-06-308183   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308179  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15e19-b06-308180  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308180  | 5        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308181  | 6        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308182  | 5        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308183  | 6        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B09-308181  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15E19-B06-308183  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15F02-B08         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15F02-B09-312663  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15H07-B01-313607  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15H07-B01-314726  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-318240  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-318241  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-318411  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-318691  | 4        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-318692  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B05-320188  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-321926  | 5        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-321927  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-321928  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15k17-b06-324965  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-324965  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-325490  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K17-B06-325491  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 15K197-B05-318411 | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 16/24-B04-328218  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 1612011-01        | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 16j24-b04328218   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 16J24-B04-328218  | 6        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B04-328219 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B04-328224 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B04-328225 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B04-328226 | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16j24-B04-329291 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B04-329291 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B05        | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B05-332092 | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 16J24-B05-332093 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 1705008-01       | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 170612184        | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 1722             | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22/B02/336689 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17b22-b01        | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B01        | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B01-334447 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B01-335427 | 8               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02        | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02-336689 | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02-336690 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02-336700 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02-338766 | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17B22-B02-338767 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B06        | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B06-340512 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B06-340514 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B06-341376 | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B06-341377 | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17h08-b06-342282 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B09        | 4               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B09-346945 | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B09-346947 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B09-346948 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 17H08-B09-347482 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18002            | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18003            | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18004            | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18008            | 4               |
| Fagron           | Minoxidil       | 1803004-01       | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C19-B01-348984 | 4               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C19-B01-348985 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01        | 4               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-b01-351844 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-351844 | 4               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-352113 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-352116 | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-352629 | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-352702 | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C20-B01-352874 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C27-B01-354524 | 3               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C27-B01-354525 | 7               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C27-B01-354782 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18C-B01-352116   | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18L19-B05-356595 | 6               |
| Fagron           | Minoxidil       | 18L19-B05-356595 | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 19002            | 2               |
| Fagron           | Minoxidil       | 19003            | 5               |
| Fagron           | Minoxidil       | 19004            | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 1901005-01       | 1               |
| Fagron           | Minoxidil       | 1907025-01       | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Minoxidil | 19b18-b06-191023  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-190615      | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190615  | 9        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190616  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190617  | 6        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190618  | 9        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190628  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-190661  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19B21-B07-19618   | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12         | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12_193438  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12-1934308 | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12-193438  | 8        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12-193440  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12-193447  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19E28-B12-193449  | 4        |
| Fagron    | Minoxidil | 19g22-B02         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19G22-B02         | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 19G22-B02-193448  | 10       |
| Fagron    | Minoxidil | 19G22-B02-1934939 | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 19G22-B02-193448  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 2/16M             | 4        |
| Fagron    | Minoxidil | 2008039-01        | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A07-B02-197710  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A07-b02-197718  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A07-B02-197718  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A07-B02-197719  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A07-B02-197720  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99_196663  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99-196663  | 8        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99-196664  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99-196667  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 20A15-B99-196668  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20D27-B11         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 20D27-B11-201184  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 20D27-B11-201247  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 20D27-B11-201331  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 20K05-B03-202207  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 21001             | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B02-B13         | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B02-B13-2153704 | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B02-B13-215374  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11_B18_203082  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11-B18         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11-B18-203081  | 3        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11-B18-203082  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11-B18-203084  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B11-B20-210128  | 6        |
| Fagron    | Minoxidil | 21B16-B15-220936  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B05-215378  | 5        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B06         | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B06-213152  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B07-0004    | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B07-216774  | 4        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B07-216859  | 2        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B07-216892  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21F07-B07-216984  | 1        |
| Fagron    | Minoxidil | 21J06-B05-213146  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron                      | Minoxidil | 21J06-B05-213146 | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 22C01_b03-21915  | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 22C01-B03        | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 22C01-B03-218964 | 3        |
| Fagron                      | Minoxidil | 22C01-B03-220935 | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 26111302         | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 27081301         | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 20D27-B11-201218 | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 321926           | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 4110I-02844      | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 5/17M            | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 612212844        | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | 7/13             | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | B02-1934309      | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | B05-215378       | 2        |
| Fagron                      | Minoxidil | B11-2011804      | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | B12-1934409      | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | B13-2131407      | 1        |
| Fagron                      | Minoxidil | B18-2030801      | 2        |
| Fagron                      | Minoxidil | B99-1966607      | 3        |
| Fargon                      | Minoxidil | 20A15-B97-197717 | 1        |
| Fargon                      | Minoxidil | 21B11-B20-210128 | 1        |
| Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812 | Minoxidil | 111202403        | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1509035-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1607007-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1612011-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1705008-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 171004301        | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1710043-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1807017-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1901005-01       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1907025          | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 1907025-02       | 1        |
| Fiebig                      | Minoxidil | 2004030-01       | 1        |
| Fragon                      | Minoxidil | 20K05-B03-202207 | 1        |
| Gatt-Koller                 | Minoxidil | 1803103          | 2        |
| Gehe / EuRho                | Minoxidil | 1803004-01       | 1        |
| GEHE 07.05.2014             | Minoxidil | 1311038-01       | 2        |
| Gehe/Euro                   | Minoxidil | 150903501        | 1        |
| Gehe/EuRoh                  | Minoxidil | 1907025-02       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil |                  | 4        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1405028-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 15436201         | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 15436404         | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 15436406         | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 15436414         | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 15K17-B06-321926 | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1602013-01       | 2        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1612011-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1705008-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1710043-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 17227803         | 2        |
| Gehe                        | Minoxidil | 17H08-B06-341376 | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1803004-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1807018-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1901005-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1907025-01       | 2        |
| GEHE                        | Minoxidil | 1907025-01       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 1907025-02       | 1        |
| Gehe                        | Minoxidil | 2004030-01       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------------|----------|
| GEHE                    | Minoxidil | 2209016-01        | 1        |
| Gehe                    | Minoxidil | AP006/13M         | 1        |
| Geibo                   | Minoxidil | 1705008-01        | 1        |
| Geilenkirchen           | Minoxidil | 14234505          | 1        |
| Hedinger/Fiebig         | Minoxidil | 1612011-01        | 1        |
| Hedinger/Noweda         | Minoxidil | 15436414          | 1        |
| Hedinger/Sanacorp       | Minoxidil | 12C29-N05         | 1        |
| Hedinger                | Minoxidil | 14B04-B07         | 2        |
| Ichthyol/Noweda         | Minoxidil | 17117803          | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft   | Minoxidil | 1311038-01        | 1        |
| Icrom / Gehe            | Minoxidil | 20A15-B99-1966607 | 1        |
| Icrom /Oberlinden-Ap... | Minoxidil | 1/14              | 1        |
| Icrom S.P.A./Sanacorp   | Minoxidil | 1907025-01        | 1        |
| Icrom S.P.A./Sanacorp   | Minoxidil | 1907025-02        | 1        |
| icrom spa               | Minoxidil | 511v              | 1        |
| ICROM/Gehe              | Minoxidil | 12/17             | 1        |
| Icrom/Gehe              | Minoxidil | 1602013-01        | 1        |
| ICROM                   | Minoxidil | 6/12              | 1        |
| Jenne                   | Minoxidil | 17H08-B06-341377  | 2        |
| Jenne                   | Minoxidil | B99-1966007       | 1        |
| Jenne                   | Minoxidil | P2019/93          | 1        |
| Kehr                    | Minoxidil | 1705008-01        | 1        |
| Kehr                    | Minoxidil | 1803004-01        | 1        |
| Krieger                 | Minoxidil | 171004301         | 1        |
| Krieger                 | Minoxidil | 21B11-B20-210128  | 1        |
| Kumar Cigan             | Minoxidil | 2004030-01        | 1        |
| Kumar Organic Produc... | Minoxidil |                   | 1        |
| Kumar Organics Products | Minoxidil | 2001035-01        | 1        |
| Kumar organics          | Minoxidil | 200804001         | 1        |
| Kumar/Phoenix           | Minoxidil |                   | 1        |
| Laborchemie Apolda G... | Minoxidil | 1803004-01        | 2        |
| Noweda/ Infecto Pharm   | Minoxidil | 1607007-01        | 1        |
| Noweda/Euro             | Minoxidil | 20080440-01       | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 14093703          | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 15K17-B05-320189  | 2        |
| Noweda                  | Minoxidil | 1705008-01        | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 1710043-01        | 3        |
| Noweda                  | Minoxidil | 1803004-01        | 2        |
| Noweda                  | Minoxidil | 18149801          | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 18149802          | 2        |
| Noweda                  | Minoxidil | 1901005-01        | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 1907025-01        | 4        |
| Noweda                  | Minoxidil | 191957003         | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 19E28-B12-193438  | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 2004030-01        | 4        |
| Noweda                  | Minoxidil | 20040301          | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 210901801         | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 2109018-01        | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 2109021-02        | 1        |
| Noweda                  | Minoxidil | 22000546010       | 1        |
| Oberlinden Apotheke     | Minoxidil | 5-13              | 1        |
| Olon Spa                | Minoxidil | 15K17-B06-321926  | 1        |
| Ph.Eur.10.0/Gehe        | Minoxidil | 2001035-01        | 1        |
| phoenix /EuRho          | Minoxidil | 2004030-01        | 3        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 1602013-02        | 1        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 16J25-B05-332092  | 1        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 2004030-01        | 1        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 2008039-01        | 1        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 2008040-01        | 1        |
| Phoenix                 | Minoxidil | 2109021-01        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>            | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-----------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Phoenix                     | Minoxidil       | 21B02-B13-215374 | 1               |
| Phoenix                     | Minoxidil       | 3057             | 1               |
| Phoenix                     | Minoxidil       | 3399             | 1               |
| Phönix /euro                | Minoxidil       | 170500801        | 2               |
| Phönix/EuRho                | Minoxidil       | 1710043-01       | 2               |
| phönix                      | Minoxidil       |                  | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1112024-03       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1203035-02       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1304029-01       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1504013-01       | 1               |
| phönix                      | Minoxidil       | 1509035-01       | 1               |
| phönix                      | Minoxidil       | 1602013-01       | 3               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1602013-02       | 1               |
| phönix                      | Minoxidil       | 1612011-01       | 2               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1612011-01       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 170043-01        | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1705008-01       | 1               |
| PHÖNIX                      | Minoxidil       | 1705008-01       | 2               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 18016109         | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 18149815         | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1901005-01       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 1907025-01       | 2               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 19B21-B07-190661 | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 2001030-01       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 2004030-01       | 5               |
| PHÖNIX                      | Minoxidil       | 2004030-01       | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 2008040-01       | 2               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 201062710        | 1               |
| Phönix                      | Minoxidil       | 2109018-01       | 1               |
| PHÖNIX                      | Minoxidil       | CB2109018-01     | 1               |
| Sana Eurho 11.11.19 ...     | Minoxidil       | 1907025-01       | 1               |
| sanacorb                    | Minoxidil       | 1612011-01       | 1               |
| Sanacorp, 81,00EUR, 27.1.17 | Minoxidil       | 1607007-01       | 1               |
| Sanacorp/EuRho              | Minoxidil       | 2001035-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 120056-01        | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1203035-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1210056-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1210056-02       | 2               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1304029-02       | 3               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 13179501         | 2               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 13179502         | 2               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 13179507         | 1               |
| sanacorp                    | Minoxidil       | 13K04-B05-290379 | 1               |
| sanacorp                    | Minoxidil       | 1405028-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 140502801        | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1405028-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 14093701         | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 14093702         | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1411006-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1504013-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1612011-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 180300401        | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 1907025-01       | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 191957010        | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 2008040          | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 2008040-01       | 2               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 20D27-B11-201218 | 1               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 21B11-B18-203084 | 2               |
| Sanacorp                    | Minoxidil       | 21F07-B05-215378 | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz  | Charge           | Spektren |
|----------------------|-----------|------------------|----------|
| Spangro 1.10.19      | Minoxidil | 16J24-B04-328224 | 1        |
| Spangro 25.1.2014    | Minoxidil | 13/23-N07        | 1        |
| Th. Geyer            | Minoxidil | 1602013-01       | 1        |
| Vdl 14.07.14         | Minoxidil | 1311038-01       | 1        |
| VDL;81,0EUR;21.05.15 | Minoxidil | 1411006-01       | 1        |

- 218 987 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 752 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 579             | 0              | 148 552         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1238            | 2              | 173 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3164            | 11             | 218 987         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9637 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 99,8387 % (> 99,5968 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,6535 % (> 99,5591 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20879     | 21630                  | 7,47                         | 195,39                             |
| 21359     | 21630                  | 5,53                         | 194,99                             |
| 21361     | 21630                  | 5,02                         | 195,54                             |
| 21630     | 21630                  | 0,00                         | 195,16                             |
| 21912     | 21933                  | 5,07                         | 196,49                             |
| 21933     | 21933                  | 0,00                         | 192,84                             |
| 22365     | 22365                  | 0,00                         | 198,51                             |
| 22982     | 22982                  | 0,00                         | 200,68                             |
| 25162     | 25162                  | 0,00                         | 197,11                             |
| 25888     | 25888                  | 0,00                         | 198,69                             |
| 26337     | 26337                  | 0,00                         | 199,88                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Mometasonfuroat                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20100-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat; Mometasoni furoas; Mometasonum furanicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mometasonfuroat         | 8     | 11    | 468   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung      |                                                        |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Beclometasondipropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Naloxonhydrochlorid-Dihydrat          | 119,80                 | –                              |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 50,61                          |
| Thalidomid                            | >50                    | 116,62                         |
| Kaliumsorbitat                        | >50                    | 118,98                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 175,84                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 229,96                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 268,06                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 295,73                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 295,94                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 400,53                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 523,58                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 569,80                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Mometasonfuroat | 160286           | 22433     | 60       | 20160316*  |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 163532           | 23046     | 40       | 20170104*  |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1403015-01       | 21602     | 60       | 20140503   |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1403015-01       | 21602SI   | 31       | 20140503   |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1510036          | 22238     | 60       | 20151118*  |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1510036          | 22238SI   | 30       | 20151118*  |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1610009          | 23136     | 40       | 20170321*  |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2305005          | 26766     | 40       | 20230630*  |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2305005          | 26766SI   | 30       | 20230630*  |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13F17-N01        | 20850     | 40       | 20130620   |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13F17-N01        | 20850SI   | 44       | 20130620   |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319750 | 22887     | 40       | 20160209   |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319750 | 22887SI   | 30       | 20160209   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 545 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 586 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 834 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Mometasonfuroat | 13304605         | 21374                | 60       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 183341           | 24563                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1606021          | 22715                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1711027          | 23878                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1810008          | 24295                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1906035          | 24794                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2001040          | 25159                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2003056          | 25167                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2008002          | 25408                | 40       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2106014          | 25869                | 50       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102 | 26295                | 35       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 13304605         | 21374SI              | 38       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 160286           | 22433SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 163532           | 23046SI <sup>†</sup> | 23       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 183341           | 24563SI              | 21       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1606021          | 22715SI              | 33       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1610009          | 23136SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1711027          | 23878SI              | 27       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1810008          | 24295SI              | 20       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 1906035          | 24794SI              | 24       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2001040          | 25159SI              | 30       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2003056          | 25167SI              | 22       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2008002          | 25408SI              | 20       |
| Euro OTC  | Mometasonfuroat | 2106014          | 25869SI              | 31       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102 | 26295SI              | 30       |

- 173 409 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2622 Spektren von 726 *Apo-Ident*-Kunden aus 503 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 467 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Spektren |
|-----------|-----------------|-------------|----------|
|           | Mometasonfuroat | 20003486021 | 1        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486026 | 1        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486027 | 1        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486029 | 1        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486030 | 2        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486034 | 7        |
|           | Mometasonfuroat | 20003486035 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz        | Charge              | Spektren |
|--------------------------|-----------------|---------------------|----------|
|                          | Mometasonfuroat | 20G24-B03-1968709   | 1        |
|                          | Mometasonfuroat | 2106014-01          | 1        |
|                          | Mometasonfuroat | 21B26-B05-203100    | 4        |
|                          | Mometasonfuroat | 21B26-B05-2031000   | 1        |
|                          | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102    | 1        |
| AARTI / Gehe             | Mometasonfuroat | 20000787001         | 1        |
| AARTI Industries/Phoenix | Mometasonfuroat | MF-18013(JM-01)-001 | 1        |
| AARTI Industries/Phoenix | Mometasonfuroat | MF-20002(JM-01)-001 | 1        |
| Ador Pharma              | Mometasonfuroat | APMOM006/0517M      | 1        |
| AEP                      | Mometasonfuroat | 20003486012         | 1        |
| AHD 20.06.14 EK 37,29    | Mometasonfuroat | 12C07-B05-291268    | 1        |
| AHD/EuRho                | Mometasonfuroat | 2001040-01          | 1        |
| Alliance Health 27.0...  | Mometasonfuroat | 13J23-N02           | 1        |
| Alliance Healthcare      | Mometasonfuroat | B03-1968709         | 2        |
| Alte Apotheke            | Mometasonfuroat | 1606021-01          | 1        |
| Anzag                    | Mometasonfuroat | 12J29N03            | 1        |
| Anzag                    | Mometasonfuroat | 13D08-N06           | 1        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM006/0117M      | 4        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM006/0177M      | 1        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM006/0517M      | 7        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM010/0116M      | 3        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM301/0118-1M    | 2        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM301/0118-8M    | 1        |
| Audor Pharma             | Mometasonfuroat | APMOM301/0118M      | 3        |
| Beiersdorf               | Mometasonfuroat | 18026011            | 1        |
| Bombastus                | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335793    | 1        |
| Bombastus                | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352632    | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Mometasonfuroat | 14H06-B07-298481    | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat |                     | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 116181714           | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12035601            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12035607            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12035608            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12339604            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351202            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351205            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351207            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351208            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351210            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 12351215            | 4        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304603            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304604            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304605            | 4        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304606            | 4        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304609            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304612            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13304614            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13F27-N02           | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13H13N04            | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13H13-N04           | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 13J23-N02           | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14281101            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14281102            | 4        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14281103            | 2        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14C07-B05-291268    | 8        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14E20-B04           | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14e20-b04-291267    | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291267    | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 14H06-B07298481     | 1        |
| Caelo                    | Mometasonfuroat | 15/11-B02-314479    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15/11-Bo2-314479 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1510036-001      | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 151003601        | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1510036-02       | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15110301         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15110305         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189801         | 3        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189802         | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189804         | 3        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189806         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189807         | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15189809         | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15279003         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15279004         | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15b11b03         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304121 | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15B11B03304122   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15G08-B11-310864 | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15G08-B11-310865 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15G08-B11-317182 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 15G08-B11-322739 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1602809          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028601         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028602         | 7        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028604         | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028605         | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028606         | 7        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028607         | 8        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16028609         | 9        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1606021-01       | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1610009-01       | 8        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181703         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181704         | 8        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181705         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181708         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181709         | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181710         | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181714         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16181715         | 7        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1635206          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1635209          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1635211          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353201         | 7        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353204         | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353205         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353206         | 14       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353207         | 15       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353208         | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353209         | 20       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353210         | 4        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353211         | 14       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16353212         | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1653205          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319748 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319749 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16C24_B03_324852 | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324852 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16C24-B03-327346 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16C24-B03-328272 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16J24-B11        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332112   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16J24B11-334371    | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16J24-B11-334371   | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335793   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1704012A           | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1711027            | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1711027-01         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17348901           | 10       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D19-B02          | 3        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339277   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342643   | 3        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D19-B02-34476    | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347348   | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 17D1-B02-344776    | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026001           | 24       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026002           | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026003           | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026004           | 16       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026005           | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026006           | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026007           | 9        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026008           | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026009           | 3        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026010           | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026011           | 23       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026012           | 14       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026015           | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18026017           | 6        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1802603            | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1802611            | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1806012            | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 1810008-01         | 2        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18102013B          | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334101           | 9        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334102           | 19       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334103           | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334104           | 20       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334106           | 12       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334108           | 9        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334109P-191111-4 | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18334110           | 13       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18B19B07-351001    | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18B19-B07-351351   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352632   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 18B-B07-354320     | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 192006004          | 7        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19200601           | 20       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19200602           | 19       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19200603           | 14       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19200604           | 5        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19200605           | 9        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191761   | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 200000787008       | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 200003486010       | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 2000078004         | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 20000787001        | 21       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 20000787002        | 1        |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 20000787004        | 17       |
| Caelo     | Mometasonfuroat | 20000787005        | 20       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787007      | 12       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787008      | 8        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787009      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787010      | 9        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787012      | 15       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20000787013      | 4        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000078787001    | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000346006       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486002      | 11       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486004      | 34       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486005      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486006      | 15       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486009      | 3        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486010      | 11       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486011      | 15       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486012      | 9        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486013      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486016      | 8        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486017      | 7        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486018      | 10       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486021      | 5        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486024      | 11       |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486026      | 3        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486027      | 4        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486030      | 2        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486035      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20003486036      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 200034866016     | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 200034896004     | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000787001       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000787004       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000787007       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2000787013       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 200315A          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2003486026       | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20g24-b03-196879 | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879 | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 220003486026     | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 240913a          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 2885             | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 34860062         | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 701834-0002      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 9530001          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | 9530018          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | APMOM006/0117M   | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | MOM001/0317      | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | MOM010/0116      | 3        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | N01352M          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | NT1568M          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | NU0698M          | 1        |
| Caelo                   | Mometasonfuroat | NV1000M          | 1        |
| Caeo/Noweda             | Mometasonfuroat | 15279003         | 1        |
| Caeo                    | Mometasonfuroat | 12351201         | 1        |
| Caeolo/Gehe             | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332112 | 1        |
| Caeolo/Gehe             | Mometasonfuroat | 18334104         | 1        |
| Caesa / Alliance Hea... | Mometasonfuroat | 18026012         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Mometasonfuroat | 18334108         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Mometasonfuroat | 20000787001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Mometasonfuroat | 2000078005       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Mometasonfuroat | 18026015         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge       | Spektren |
|---------------------------|-----------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20000787005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 11H10-N04    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Mometasonfuroat | 20003486016  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20000787005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486017  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Mometasonfuroat | 20003486006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486006  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486021  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Mometasonfuroat | 19200605     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Mometasonfuroat | 20003486016  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486004  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 18334108     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20000787001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20000787001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486024  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Mometasonfuroat | 20000787010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Mometasonfuroat | 20003486018  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 2000078712   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20000787008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Mometasonfuroat | 20003486010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Mometasonfuroat | 20003486024  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Mometasonfuroat | 18334108     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Mometasonfuroat | 19200601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Mometasonfuroat | 20003486012  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Mometasonfuroat | 20003486018  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 12035601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 16028609     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18026001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18026012     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18026013     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18026014     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18026017     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18072120     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334101     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334102     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334104     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334106     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334108     | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 18334110     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 19200601     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 19200602     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 19200603     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 19200604     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 19200605     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 200003486024 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787001  | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787004  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787005  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787007  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787008  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787010  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787012  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20000787013  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Mometasonfuroat | 20003486002  | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486004      | 14       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486006      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486008      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486010      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486011      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486012      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486016      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486017      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486018      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486020      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486021      | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486026      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 20003486027      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 2001040-01       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | 30000787007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | B03-1968709      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Mometasonfuroat | B03-1970806      | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Mometasonfuroat | 18026012         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Mometasonfuroat | 20003486006      | 2        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Mometasonfuroat | 18026012         | 1        |
| Caesar u. Loretz        | Mometasonfuroat | 15279004         | 2        |
| Caesar u. Loretz GmbH   | Mometasonfuroat | 19200605         | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH  | Mometasonfuroat | 2000787010       | 1        |
| caesar&Loretz GmbH,P... | Mometasonfuroat | 16028604         | 1        |
| Caesar&loretz,AHC,08... | Mometasonfuroat |                  | 1        |
| Calo/AHD                | Mometasonfuroat | 19200603         | 1        |
| Carlo/Phönix/21,89      | Mometasonfuroat | 18334102         | 1        |
| Cealo/Anzag             | Mometasonfuroat | 18026012         | 1        |
| Cealo                   | Mometasonfuroat | 20003486004      | 2        |
| EuRho / 2               | Mometasonfuroat | 1906035-01       | 1        |
| EuRho / 2               | Mometasonfuroat | 2003056-01       | 1        |
| EuRho / Noweda          | Mometasonfuroat | 1906035-01       | 2        |
| EuRho/AHD               | Mometasonfuroat | 2003056-01       | 1        |
| EuRho/AHD               | Mometasonfuroat | 2008002-01       | 3        |
| EuRho/Gehe              | Mometasonfuroat | 2001040-01       | 1        |
| EuRho/Gehe              | Mometasonfuroat | 2106014-01       | 1        |
| EuRho/Ph                | Mometasonfuroat | 2001040-01       | 2        |
| EuRho/Phönix            | Mometasonfuroat | 1307037-01       | 2        |
| EuRho                   | Mometasonfuroat | 1408010-01       | 1        |
| EuRho                   | Mometasonfuroat | 15/11-B02-315705 | 1        |
| Eurho                   | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352744 | 1        |
| EuRho                   | Mometasonfuroat | 2003056-01       | 1        |
| EuRho                   | Mometasonfuroat | 2008002-01       | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat |                  | 2        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1203024-02       | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1307037-01       | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1408010-01       | 2        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1504012-01       | 7        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1504012-02       | 5        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1510036-01       | 15       |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 15G08-B11-317182 | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 15G08-B11-322738 | 2        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 160009-01        | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 160602101        | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1606021-01       | 8        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 16100009-01      | 3        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1610009-001      | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 161000901        | 1        |
| Euro OTC                | Mometasonfuroat | 1610009-01       | 27       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-----------------|----------------------|----------|
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 16J24-b11            | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 16j24-B11-332111     | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1711027              | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 171102701            | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1711027-01           | 9        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1711027-02           | 4        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342643     | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 17D19B02347349       | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 18026006             | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1810002-01           | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1810008_01           | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 181000801            | 2        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1810008-01           | 28       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1810008-01P-200331-2 | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 18334108             | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352632     | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 19060035             | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1906035              | 2        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 190603501            | 2        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 1906035-01           | 31       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 20008002-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 2001040-01           | 15       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 2003056-01           | 45       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 200800-01            | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 200800201            | 4        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 2008002-01           | 78       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 2106014-01           | 23       |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 23051822             | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 5991                 | 1        |
| Euro OTC                  | Mometasonfuroat | 83919-23-7           | 1        |
| Euro OTG                  | Mometasonfuroat | 1403015-01           | 1        |
| EURO/Noweda               | Mometasonfuroat | 2003056-01           | 1        |
| EuRoh/ Gehe               | Mometasonfuroat | 2008002-01           | 1        |
| Fagr/sana EK: EUR 39,2... | Mometasonfuroat | 18B19-B07-35151      | 1        |
| Fagro/Noweda              | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339277     | 1        |
| Fagro                     | Mometasonfuroat | 1511B02              | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat |                      | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 10805-N12            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 10C29-N10            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 10E31-N26            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11C02-N03            | 2        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11F08-N03            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11H10-N01            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11h10-n04            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11H10-N04            | 2        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 11K28-N09            | 2        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12B22-N01            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12B22-N04            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12e02-n11            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12E02-N11            | 4        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12H09-N02            | 7        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12I29-N03            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12J29-N01            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 12J29-N03            | 4        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13d08-n06            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13D08N06             | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13D08-N06            | 14       |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13Do8-N06            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13f17-n01            | 1        |
| Fagron                    | Mometasonfuroat | 13F17-N01            | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13F27-N02        | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13F27-N02        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13F7-N01         | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13H13-N04        | 10       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13H13-N04        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13j23_n02        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13j23-N02        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13J23-N02        | 21       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 13j23-no2        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 140305MF         | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14C07-B05-291264 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14C07-B05-291266 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14C07-B05-291268 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04        | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14e20b04291265   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14e20-b04-291265 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291265 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14e20-b04-291267 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291267 | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291269 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291271 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-294645 | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14E20-B04-302374 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07297240  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07-297240 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07-298481 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07-298482 | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07-302375 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 14H06-B07-302376 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15/11-B02        | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15/11-B02-314479 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15/11B02315705   | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15/11-B02-315705 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15/11-B02-316705 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03        | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15b11-b03-304120 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304120 | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11B03304121   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304121 | 9        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11B03304122   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304122 | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304123 | 14       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15b11-b03-304124 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304124 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15b11-b03-308276 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-308276 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11B03308860   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15B11-B03-308860 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08            | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11        | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-0002   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-310864 | 8        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-312233 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-317182 | 9        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-322737 | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15g08-b11-322738 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08B11322738   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G08-B11-322738 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15G-B11-310864   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15I11-B02-314479 | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------|------------------|----------|
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15I11-B02-315705 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 15J11-B02-315705 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16/24-B11-332122 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16181709         | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16181714         | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16724-B11-332112 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06        | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319740 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319748 | 7        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06319749  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-319749 | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-B06-322739 | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16A20-Bo6-319748 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24            | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-803-324851 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24B03         | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03        | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24B03324851   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324851 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24B03324852   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324852 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-325575 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-326790 | 10       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-327346 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16c24-b03-327372 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-b03-327372 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-327372 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16C24-B03-328272 | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-11-335793  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16j24-b11        | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11        | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16j24-b11-329817 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24B11329817   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-329817 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-330978 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332110 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332111 | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24B11332112   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332112 | 14       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24B11334371   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-334371 | 9        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16j24-b11-335792 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335792 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16j24b11335793   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24B11335793   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335793 | 11       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D1834          | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19            | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19_B02_339278 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02        | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02_339278 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339276 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19B02339277   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02339277  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339277 | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339278 | 6        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19B02342642   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342642 | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342643 | 20       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-344776 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge                     | Spektren |
|-----------|-----------------|----------------------------|----------|
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347347           | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347348           | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17d19-b02-347349           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19B02347349             | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347349           | 15       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 17D19-B02-3477347          | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 1814E3640                  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18819-807                  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18819-b07                  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18819-B07-345319           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18819-B07-356278           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18819-B07-357640           | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B199-B07-354320          | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07                  | 10       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-341351           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18b19-b07-351001           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-351001           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-351351           | 9        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18b19-b07-352632           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19B07352632             | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352632           | 17       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352635           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352744           | 9        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19B07352745             | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352745           | 13       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354318           | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319           | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319MM010/0118 | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354320           | 19       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-357228           | 3        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 18B19-B07-357640           | 11       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 191761                     | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19200604                   | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 197086                     | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13B12191760             | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191760           | 5        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13B12191761             | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191761           | 22       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13-B12-1917610481       | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191762           | 8        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 19F13-B191761              | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20000787001                | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24_B03-197086           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G244-B03-196879          | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20g24-803-196879           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03                  | 10       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-1968709          | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879           | 27       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24B03197086             | 4        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-197086           | 21       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-201311           | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879           | 2        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-201311           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 210543                     | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 2114M3640                  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 21B26-B05                  | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 21b26-b05-203100           | 1        |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 21B26-B05-203100           | 21       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 21B26-B05-203101           | 13       |
| Fagron    | Mometasonfuroat | 21B26B05210542             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz        | Charge                 | Spektren |
|--------------|-----------------|------------------------|----------|
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-210542       | 6        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-210543       | 7        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-213869       | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-219115       | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-219200       | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 21B26-B05-213869       | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 2215I-07030            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 22C15-B06-219423       | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 22C15B06221102         | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102       | 3        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 22C15-B06-223110       | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102       | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 2517Q-07030            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 2714U-07030            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 2818A-07030            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 3313A-07030            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 334371                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 335793                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 339278                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 347349                 | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 352632                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 354319                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 4(18B19-B07-351001     | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 5(MOM001/0220)         | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 5/0715                 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 6071716                | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 701834-0004            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | 83919-23-7             | 3        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B03-1968709            | 6        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B03-1970806            | 4        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B03-197086             | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B05-2031001            | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B05-2105403            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B12-1917600            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | B03-1968709            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | Fagron21B26-B05-203101 | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | HM01620                | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | HMF010620              | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | HMF01620               | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | HMF01620               | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | mom001/0220            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM001/0220            | 8        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM001/0317            | 4        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM003/0818            | 6        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM004/0716            | 4        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM004-0716            | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM008/0915            | 3        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM010/0116            | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | MOM010/0118            | 8        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | NS1513M                | 1        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | NT1568M                | 3        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | NU0698M                | 2        |
| Fagron       | Mometasonfuroat | NU2504M                | 1        |
| Fargo / Gehe | Mometasonfuroat | 20G24-B03              | 1        |
| Fargon/AHD   | Mometasonfuroat | 18B19-B07-351001       | 1        |
| Fargon/AHD   | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319       | 1        |
| Fargon/Gehe  | Mometasonfuroat | 20G24-B03-197086       | 2        |
| Fargon       | Mometasonfuroat | 13H13-N04              | 1        |
| Fargon       | Mometasonfuroat | 14h06-b07-298481       | 2        |
| Fargon       | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324852       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz        | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Fargon                    | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879 | 1        |
| Fargron/Noweda            | Mometasonfuroat | 20G24-B03-197086 | 1        |
| Finteler Apotheke         | Mometasonfuroat | 16028603         | 1        |
| Finteler Apotheke         | Mometasonfuroat | 16028604         | 1        |
| Fragon/Phoenix            | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191762 | 1        |
| Fragon/Sanacorp           | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324851 | 1        |
| Fragon/Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339277 | 2        |
| Fragon/Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342642 | 1        |
| Fragon/Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342643 | 2        |
| Fragon/Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347348 | 1        |
| Fragron/ Alliance         | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879 | 1        |
| Gehe 07.12.18             | Mometasonfuroat | 1711027_02       | 1        |
| GEHE 17.04.2014           | Mometasonfuroat | 13J23-N02        | 1        |
| Gehe amax                 | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342643 | 1        |
| Gehe amax                 | Mometasonfuroat | 1906035-01       | 1        |
| Gehe amax                 | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191761 | 1        |
| Gehe/Caesar & Loretz GmbH | Mometasonfuroat | 20003486021      | 1        |
| Gehe/EuRoh                | Mometasonfuroat | 2003056-01       | 1        |
| Gehe/europharm            | Mometasonfuroat | 2106014-01       | 6        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 13D08-N06        | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 13H13-N04        | 2        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 15B11-B03-304123 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 15G08-B11-312233 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 15G08-B11-317182 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16181704         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16353201         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16353206         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16353207         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16C24-B03-324852 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16C24-B03-327346 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332112 | 2        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335793 | 2        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 17D19-B02        | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339278 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342642 | 2        |
| GEHE                      | Mometasonfuroat | 17D19-B02-344776 | 1        |
| GEHE                      | Mometasonfuroat | 18026006         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 18334101         | 1        |
| gehe                      | Mometasonfuroat | 18334104         | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352745 | 4        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354318 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 1906035-01       | 3        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191761 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 20003486002      | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 20003486026      | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 20003486034      | 1        |
| gehe                      | Mometasonfuroat | 20G24-Bo3-196879 | 1        |
| Gehe                      | Mometasonfuroat | 22C15-B06-221102 | 1        |
| Geibo/ Fargron            | Mometasonfuroat | 16J24-b11-335792 | 1        |
| Geibo                     | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354320 | 1        |
| GUMO                      | Mometasonfuroat | 2008002-01       | 5        |
| Hedinger/Gehe             | Mometasonfuroat | 1896223          | 1        |
| Holdermann                | Mometasonfuroat | 13D08-N06        | 1        |
| Holdermann                | Mometasonfuroat | 14C07-B05-29126  | 1        |
| Ichthyol-Gesllschaft...   | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335793 | 2        |
| Jenne                     | Mometasonfuroat | 18026012         | 1        |
| Jenne                     | Mometasonfuroat | 1802612          | 1        |
| Kehr                      | Mometasonfuroat | 16353206         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz        | Charge             | Spektren |
|--------------------|-----------------|--------------------|----------|
| Nachprüfung        | Mometasonfuroat | 1628604            | 1        |
| Nachprüfung        | Mometasonfuroat | 16J24-B11-329817   | 1        |
| Newchem / Gehe     | Mometasonfuroat | 16181715           | 1        |
| Noveda             | Mometasonfuroat | 18334101           | 1        |
| Noveda             | Mometasonfuroat | 20000787010        | 1        |
| Noweda /Cealo      | Mometasonfuroat | 19200601           | 2        |
| Noweda Taucha      | Mometasonfuroat | 20003486011        | 1        |
| Noweda Taucha      | Mometasonfuroat | 2008002-01         | 2        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 15G08-B11          | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 16C24-B03-328272   | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 16J24-B11-332111   | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 1711027-02         | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 17D19-B02-347349   | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 18026009           | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 18334110           | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 18B19-B07-351351   | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879   | 1        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 2106014-01         | 4        |
| Noweda             | Mometasonfuroat | 22C-B06            | 1        |
| Phagron            | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191761   | 1        |
| Phoenix 03.08.2017 | Mometasonfuroat | 16C24-B03-328272   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 14C07-B05-291268   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 16181714           | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339277   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 1810008-01         | 1        |
| phoenix            | Mometasonfuroat | 18334108           | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 18B19-B07-352745   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 19F13-B12-191760   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 20003486036        | 1        |
| phoenix            | Mometasonfuroat | 2008002-01         | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 20G24-B03-196879   | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | 3406               | 1        |
| Phoenix            | Mometasonfuroat | MOM004/0716        | 1        |
| Phönix Gotha       | Mometasonfuroat | 1403015-01         | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 13/23-N02          | 2        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 13D08-N06          | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291267   | 1        |
| phönix             | Mometasonfuroat | 15B11-b03          | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 15G08-B11-322737   | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 16C24-B03          | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 16c24-b03-327346   | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 171102702          | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 17D19-B02-342642   | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 18026012           | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 1906035-01         | 2        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 20003486017        | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 20003486018        | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 2008002-01         | 4        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 20G24-B03          | 1        |
| phönix             | Mometasonfuroat | 2106014-01         | 1        |
| Phönix             | Mometasonfuroat | 2008002-01         | 3        |
| Sana               | Mometasonfuroat | MF-18009(JM-01)001 | 1        |
| Sanacorp /Fargron  | Mometasonfuroat | 15G08-B11-310864   | 1        |
| Sanacorp /Fargron  | Mometasonfuroat | 16J24-B11-335792   | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 1/AKD4             | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 14E20-B04-291267   | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 15189801           | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 16353211           | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-339276   | 1        |
| Sanacorp           | Mometasonfuroat | 17D19-B02-344776   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz        | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------------|------------------|----------|
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 18026001         | 1        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 18B19-B07-354319 | 2        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 20000787007      | 1        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 20G24-B03-197086 | 2        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 21B26-B05        | 1        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | 21B26-B05-203100 | 1        |
| Sanacorp                 | Mometasonfuroat | MOM001/0317      | 1        |
| SanacorpWE:12.01.201...  | Mometasonfuroat | 16028602         | 1        |
| sidonia                  | Mometasonfuroat | 18334110         | 1        |
| Symbiotica/Phoenix       | Mometasonfuroat | 2001040-01       | 2        |
| Symbiotica / Gehe        | Mometasonfuroat | MOM008/0915      | 2        |
| Symbiotica Malaysia/ AHD | Mometasonfuroat | 2001040-01       | 1        |
| Symbiotica/Phoenix       | Mometasonfuroat | MOM001/0317      | 1        |
| Symbiotica/Phoenix       | Mometasonfuroat | MOM003/0818      | 2        |

- 219 540 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 811 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mometasonfuroat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 545             | 0              | 148 586         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 831             | 3              | 173 409         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2609            | 13             | 219 540         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8991 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 99,6403 % (> 99,2806 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,5042 % (> 99,3898 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20850     | 22433              | 5,68                      | 179,85                          |
| 21602     | 22433              | 9,46                      | 181,13                          |
| 22238     | 22238              | 0,00                      | 178,42                          |
| 22433     | 22433              | 0,00                      | 182,38                          |
| 22887     | 23136              | 8,37                      | 182,03                          |
| 23046     | 23046              | 0,00                      | 178,06                          |
| 23136     | 23136              | 0,00                      | 181,58                          |
| 26766     | 26766              | 0,00                      | 182,55                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Monostearate                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20691-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Monostearate; Glycerinmonostearat selbstemulgierend TEGIN<sup>®</sup>; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, emulgierend, TYP II, 32/36, Kalium; Glycerinum monostearinicum 60; Glycerinum monostearinicum emulsificantes; Glyceroli monostearas 40-55; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, emulgierend; Softisan<sup>®</sup> 601; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearinicum; Span<sup>®</sup> 60

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Monostearate            | 39    | 19    | 138   |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                        | Art der Abgrenzung                          |
|----------------------------------------|---------------------------------------------|
| Macrogol-20-glycerolmonostearat Typ II | anderer Aggregatzustand: halbfeste Substanz |
| Macrogolglycerolhydroxystearat         | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz   |
| Triglyceroldiisostearat                | anderer Aggregatzustand: halbfeste Substanz |
| Sorbitantriöleat                       | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit        |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Emulgierender Cetylstearylalkohol (...) | 48,45                  | –                              |
| Nichtionische emulgierende Alkohole     | 52,06                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-50      | 12105720         | 20867     | 40       | 20120424           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 12105705         | 20691     | 80       | 20120424           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 14099903         | 21446     | 60       | AR-15-FG-000732-02 |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 154450           | 22464     | 60       | 20160225*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 20002884         | 25620     | 40       | 20200916*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 22000532         | 26018     | 40       | 20220331*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 23000431         | 26729     | 40       | 20230526*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 23000431         | 26729SI   | 20       | 20230526*          |
| Fagron    | Glycerolmonostearat 40-55      | 14C12-B40-292622 | 21545     | 60       | 20140404           |
| Fagron    | Glycerolmonostearat 40-55      | 15E13-B03-305532 | 22277     | 60       | 20150703           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 13109304         | 21093     | 40       | 1407633            |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 13232604         | 21437     | 60       | 1504599            |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15286302         | 21982     | 60       | 20150911           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15286302         | 22320     | 60       | AR-16-FG-009226-01 |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 16233804         | 23188     | 40       | 10052              |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 180683           | 24025     | 40       | 20180430*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 182462           | 24371     | 40       | 20181008*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 190547           | 24673     | 40       | 20190423*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 192857002        | 25385     | 40       | 20191216           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 21003001         | 26004     | 40       | 20211109*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 21003001         | 26004SI   | 30       | 20211109*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 22003434         | 26728     | 40       | 20230213*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 22003434         | 26728SI   | 20       | 20230213*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 12210401         | 20751     | 80       | 1407214            |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 12210401         | 20783     | 40       | 20120726           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 14240607         | 21576     | 60       | 1412120            |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 14240607         | 21585     | 60       | 20140815           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 161646           | 22623     | 40       | 20160727*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 16030301         | 22667     | 40       | 20160204           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21000650         | 25618     | 40       | 20210310*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21002557002      | 26235     | 40       | 20210920           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21002557002      | 26235SI   | 20       | 20210920           |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 22003075         | 26480     | 40       | 20221121*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 22003075         | 26480SI   | 20       | 20221121*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 23002137         | 26958     | 40       | 20230829*          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 23002137         | 26958SI   | 20       | 20230829*          |
| Caelo     | Softisan® 601                  | 13296104         | 20997     | 40       | 1403144            |
| Caelo     | Softisan® 601                  | 15184905         | 21974     | 60       | 20150611           |
| Caelo     | Softisan® 601                  | 172178           | 23690     | 40       | 20170817*          |
| Caelo     | Softisan® 601                  | 20003054001      | 25512     | 40       | 20201001           |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 12274801         | 20828     | 40       | 20120924           |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 162352           | 22764     | 40       | 20160826*          |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17030805         | 23706     | 40       | 20170210           |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 172564           | 23831     | 40       | 20171027*          |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 192928           | 25094     | 40       | 20191122*          |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 20002274         | 25564     | 40       | 20201009*          |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 22002437         | 26369     | 40       | 20220819*          |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 22002437         | 26369SI   | 20       | 20220819*          |
| Fagron    | Sorbitanmonostearat            | 14J07-B02-299399 | 21885     | 60       | AR-16-FG-004368-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2130 Spektren von 49 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 39 verschiedenen Chargen.
- 147 001 Spektren aus insgesamt 2710 Chargen von 475 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

#### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1210 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge    | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------------------------|-----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 180447    | 24267                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 190794    | 24709                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 191186    | 24713                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 11272902  | 20677                | 80       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 162338    | 22646                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 20002478  | 25505                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 14308310  | 21993                | 60       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 172585    | 23822                | 40       |
| Fagron    | Glycerolmonostearat, emul. ... | 11I15-N09 | 20746                | 80       |
| Fagron    | Glycerolmonostearat, emul. ... | 12B14-N10 | 20786                | 40       |
| Caelo     | Softisan <sup>®</sup> 601      | 14099604  | 21488                | 40       |
| Caelo     | Softisan <sup>®</sup> 601      | 162364    | 22648                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 171781    | 23622                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 180432    | 24021                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 183125    | 24377                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 192168    | 24900                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 21001797  | 25807                | 50       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 21004159  | 25991                | 40       |
| Fagron    | Sorbitanmonostearat            | 11I26-N09 | 20736                | 40       |
| <hr/>     |                                |           |                      |          |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 22000532  | 26018SI <sup>†</sup> | 10       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 162338    | 22741                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 162338    | 22742                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 162338    | 22743                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 162338    | 22744                | 40       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 14308310  | 22278                | 60       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 14308310  | 22341                | 60       |
| Caelo     | Softisan <sup>®</sup> 601      | 162364    | 22766                | 40       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 21004159  | 25991SI              | 10       |

- 173033 Spektren aus insgesamt 3447 Chargen von 801 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 439 Spektren von 218 *Apo-Ident*-Kunden aus 146 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 133 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|--------------|--------------------------------|-------------|----------|
|              | Glycerolmonostearat 60         | 22001891001 | 1        |
| ALH          | Sorbitanmonostearat            | 16235202    | 1        |
| Anzag        | Glycerolmonostearat 60         | 12180502    | 1        |
| anzag        | Sorbitanmonostearat            | 14195       | 1        |
| Audor Pharma | Glycerolmonostearat 60         | 13232604    | 1        |
| Bombastus    | Glycerolmonostearat 40-55      | 18044701    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         |             | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat, emul. . . | 11079308    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 12001001    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 12105704    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 12105729    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 12180502    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 12274807    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 12274813    | 2        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 13018201    | 3        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 1301821     | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 13109304    | 9        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat, emul. . . | 13109402    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat, emul. . . | 13109405    | 2        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat, emul. . . | 13109410    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 131156602   | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 13156601    | 2        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13209409    | 2        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13209410    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13209417    | 3        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13209418    | 2        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13209419    | 3        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 13221303    | 2        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 40-55      | 13221308    | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 13232604    | 3        |
| Caelo        | Softisan® 601                  | 13296104    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 13B19-N01   | 1        |
| Caelo        | Glycerolmonostearat 60         | 14012002    | 4        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 14038504    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 14038510    | 1        |
| Caelo        | Sorbitanmonostearat            | 14038511    | 2        |
| Caelo        | Softisan® 601                  | 14099608    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 14169710           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 1420607            | 1        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 14218803           | 3        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 14218804           | 1        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 14218808           | 5        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 14218809           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 14240607           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 14240611           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 14308310           | 4        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 14359407           | 2        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 14372803           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15009203           | 13       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15130501           | 1        |
| Caelo     | Softisan <sup>®</sup> 601      | 15184901           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15280902           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15280903           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15280904           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15280912           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15286302           | 4        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15286307           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 15286308           | 4        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 15300302           | 7        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 15300308           | 5        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 15415202           | 9        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15445007           | 6        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15445010           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15445011           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 15445014           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 16030301           | 3        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 16030304           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 16164604           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 16164606           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 16233802           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 16233804           | 6        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 16235202           | 5        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 16235207           | 11       |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17030805           | 7        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17030806           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 17061703           | 5        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 17167803           | 7        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 17167804           | 6        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17178102           | 21       |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 17258501           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 17258505           | 2        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17345402           | 6        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17345403P-181005-2 | 1        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 17345403P-181227-8 | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 18044701           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 18044702           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 18068303           | 3        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 18204705           | 7        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 18246203           | 3        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 60         | 18246207           | 5        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 18312504P-190502-1 | 1        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 18312504P-190627-8 | 1        |
| Caelo     | Sorbitanmonostearat            | 18312507P-191230-1 | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 18328702           | 4        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat, emul. . . | 18328705           | 2        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 18334601           | 1        |
| Caelo     | Glycerolmonostearat 40-55      | 18334601P-190405-2 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                       | Charge             | Spektren |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------|----------|
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 19054702           | 13       |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 190794001          | 2        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 19079401           | 8        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101301           | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101302P-190718-8 | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101302P-190926-7 | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101305           | 4        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101306P-200326-8 | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 19101306P-200709-5 | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 191258003          | 7        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 192039002          | 6        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 192039003          | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 192168003          | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 192857001          | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 192857002          | 2        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 20001211004        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 20001564002        | 2        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 20002478004        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 200028840001       | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 20002884001        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 40-55      | 20002884002        | 1        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 20003871004        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 21000650001        | 6        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21000650004        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 2100065001         | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 21001621002        | 5        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 21001621004        | 3        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 21001797001        | 3        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21002557002        | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 21003001004        | 7        |
| Caelo                     | Sorbitanmonostearat            | 26031507           | 1        |
| Caelo                     | Glycerolmonostearat 60         | 7035059            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21000650001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitanmonostearat            | 22001545003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbitanmonostearat            | 20003871007        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Sorbitanmonostearat            | 20003871004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glycerolmonostearat 60         | 19054702           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitanmonostearat            | 18204705           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Glycerolmonostearat 60         | 18246203           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Glycerolmonostearat 40-55      | 19079404           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Glycerolmonostearat 40-55      | 20001564002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitanmonostearat            | 19101301           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitanmonostearat            | 21001797001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 18068303           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Softisan® 601                  | 18197002           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitanmonostearat            | 18204705           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat, emul. ... | 18328702           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 40-55      | 18328705           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 19054702           | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 40-55      | 19079401           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitanmonostearat            | 19101305           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 191258003          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 40-55      | 192039002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitanmonostearat            | 192168003          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 192857002          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitanmonostearat            | 20001211004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 40-55      | 20003935003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 21001621002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat 60         | 21001621004        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Glycerolmonostearat, emul. ... | 21002557002        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Glycerolmonostearat 40-55    | 22000532003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Glycerolmonostearat 40-55    | 22000532004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Sorbitanmonostearat          | 22001545003      | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Sorbitanmonostearat          | 19101305         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Glycerolmonostearat 60       | 15009203         | 1        |
| Caesar u Loretz         | Glycerolmonostearat 60       | 13109304         | 1        |
| Caesar u Loretz         | Glycerolmonostearat 60       | 14012002         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Gehe | Glycerolmonostearat, emul... | 17258505         | 1        |
| Caesar/Noweda           | Glycerolmonostearat 60       | 13109304         | 1        |
| Caesar/Noweda           | Glycerolmonostearat 40-55    | 13221311         | 2        |
| cealo sanacorp          | Glycerolmonostearat 60       | 20002478004      | 1        |
| Cealo                   | Sorbitanmonostearat          | 13209409         | 1        |
| Euro OTC                | Glycerolmonostearat 60       | 16233804         | 1        |
| Fagron                  | Glycerolmonostearat 40-55    | 12A27-N11        | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 12E30-N14        | 1        |
| Fagron                  | Glycerolmonostearat 40-55    | 12K05-N06        | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 13B19-N01        | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 13D10_N10        | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 13D10-N10        | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 14J07-B02-299399 | 1        |
| Fagron                  | Glycerolmonostearat 60       | 15009203         | 1        |
| Fagron                  | Glycerolmonostearat 40-55    | 15280903         | 1        |
| Fagron                  | Sorbitanmonostearat          | 5052             | 1        |
| Fagron                  | Glycerolmonostearat 40-55    | 7G19-N09         | 1        |
| Fiebig                  | Glycerolmonostearat 40-55    | 20001564002      | 1        |
| Gehe                    | Glycerolmonostearat, emul... | 14240605         | 2        |
| Gehe                    | Glycerolmonostearat, emul... | 18328702         | 1        |
| Gehe                    | Glycerolmonostearat 60       | 19054702         | 1        |
| Gehe                    | Glycerolmonostearat 40-55    | 20001564002      | 1        |
| Ichthyol/Phoenix        | Sorbitanmonostearat          | 14372803         | 1        |
| Krieger                 | Glycerolmonostearat 60       | 19054702         | 1        |
| L12                     | Glycerolmonostearat 60       | 16233802         | 2        |
| Nachprüfung             | Sorbitanmonostearat          |                  | 1        |
| Noweda                  | Glycerolmonostearat, emul... | 11079301         | 1        |
| Noweda                  | Glycerolmonostearat 60       | 15009203         | 1        |
| Noweda                  | Sorbitanmonostearat          | 17178102         | 1        |
| Noweda                  | Sorbitanmonostearat          | 21001797001      | 1        |
| Phonix                  | Glycerolmonostearat 60       | 13109304         | 1        |
| Phonix                  | Sorbitanmonostearat          | 13209418         | 1        |
| Sanacorp                | Sorbitanmonostearat          | 22002437005      | 1        |
| Spangropharm            | Glycerolmonostearat 40-55    | 80402468         | 1        |

- 221 723 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 164 Chargen von 715 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Monostearate* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 2130            | 0              | 147 001         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1187            | 23             | 173 033         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 438             | 1              | 221 723         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,7183 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 98,0992 % (> 97,8512 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,7722 % (> 99,0888 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20691     | 21446              | 21,83                     | 66,61                           |
| 20751     | 20751              | 0,00                      | 152,02                          |
| 20783     | 20751              | 4,26                      | 147,86                          |
| 20828     | 22764              | 35,15                     | 95,36                           |
| 20867     | 21446              | 33,85                     | 71,50                           |
| 20997     | 20997              | 0,00                      | 141,06                          |
| 21093     | 21093              | 0,00                      | 108,74                          |
| 21437     | 21437              | 0,00                      | 100,02                          |
| 21446     | 21446              | 0,00                      | 66,06                           |
| 21545     | 21446              | 31,87                     | 70,77                           |
| 21576     | 21576              | 0,00                      | 132,52                          |
| 21585     | 21576              | 2,47                      | 133,22                          |
| 21885     | 21885              | 0,00                      | 116,62                          |
| 21974     | 20997              | 14,48                     | 142,43                          |
| 21982     | 22320              | 6,21                      | 104,97                          |
| 22277     | 25620              | 22,87                     | 61,96                           |
| 22320     | 22320              | 0,00                      | 102,18                          |
| 22464     | 22464              | 0,00                      | 73,60                           |
| 22623     | 22623              | 0,00                      | 127,76                          |
| 22667     | 20751              | 18,81                     | 167,22                          |
| 22764     | 22764              | 0,00                      | 95,39                           |
| 23188     | 23188              | 0,00                      | 90,88                           |
| 23690     | 23690              | 0,00                      | 152,63                          |
| 23706     | 22764              | 6,46                      | 97,24                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 23831            | 23831                          | 0,00                                 | 110,60                                     |
| 24025            | 24025                          | 0,00                                 | 121,85                                     |
| 24371            | 24371                          | 0,00                                 | 120,15                                     |
| 24673            | 24673                          | 0,00                                 | 123,05                                     |
| 25094            | 25094                          | 0,00                                 | 100,09                                     |
| 25385            | 22320                          | 30,67                                | 124,71                                     |
| 25512            | 20997                          | 7,02                                 | 143,85                                     |
| 25564            | 25564                          | 0,00                                 | 101,76                                     |
| 25618            | 25618                          | 0,00                                 | 120,21                                     |
| 25620            | 25620                          | 0,00                                 | 61,70                                      |
| 26004            | 26004                          | 0,00                                 | 105,63                                     |
| 26018            | 26018                          | 0,00                                 | 72,37                                      |
| 26235            | 25618                          | 20,77                                | 127,03                                     |
| 26369            | 26369                          | 0,00                                 | 110,39                                     |
| 26480            | 26480                          | 0,00                                 | 121,66                                     |
| 26728            | 26728                          | 0,00                                 | 101,16                                     |
| 26729            | 26729                          | 0,00                                 | 62,54                                      |
| 26958            | 26958                          | 0,00                                 | 123,06                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Mupirocin-Calcium                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20781-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Mupirocinum calcicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Mupirocin-Calcium       | 7     | 4     | 14    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycerolmonostearat, emulgierend | 99,98                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 14276602         | 21745     | 60       | 20141103   |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 161184           | 22454     | 60       | 20160504*  |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 18191606         | 25376     | 40       | 20180813   |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 12E02-N07        | 20781     | 40       | 1401556    |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 15H13-B01-316111 | 23213     | 40       | 20150909   |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 18A16-B02-349169 | 25373     | 40       | 20180226   |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 21K17-B01-219626 | 26152     | 40       | 20220426   |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 21K17-B01-219626 | 26152SI   | 20       | 20220426   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 161608      | 23860     | 40       |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 21003209003 | 25856     | 50       |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 22001500    | 26259     | 40       |
| Euro OTC  | Mupirocin-Calcium | 2001029     | 25297     | 40       |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 22001500    | 26259SI   | 20       |

- 174053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|----------|
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 17356502 | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 17356506 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 17356509         | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 17F21-B03-34519  | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 18191601         | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 24041801         | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 83200301013      | 1        |
| Caelo     | Mupirocin-Calcium | 9041801          | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 14B03-B30-297291 | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 15H13-B01        | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 17F21-B03        | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 17F21-B03-338597 | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 17F21-B03-339080 | 1        |
| Fagron    | Mupirocin-Calcium | 83200340116      | 1        |

- 222 148 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mupirocin-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 0              | 222 148         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig



geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20781     | 20781              | 0,00                      | 102,51                          |
| 21745     | 22454              | 14,20                     | 102,61                          |
| 22454     | 22454              | 0,00                      | 103,47                          |
| 23213     | 22454              | 17,47                     | 104,52                          |
| 25373     | 22454              | 38,47                     | 105,68                          |
| 25376     | 22454              | 19,61                     | 104,01                          |
| 26152     | 22454              | 23,09                     | 105,35                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **myo-Inositol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20420-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

myo-Inositol; myo-Inositolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| myo-Inositol            | 3     | 1     | 6     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Sorbitol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 76,08                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | myo-Inositol | 1206032-01       | 21280     | 40       | 20120814           |
| Fagron    | myo-Inositol | 13D15-B40-328250 | 23405     | 40       | 20140812           |
| Fagron    | myo-Inositol | 13D15-B40-328250 | 23406     | 40       | AR-17-FG-016393-01 |
| Fagron    | myo-Inositol | 23D12-B07-223058 | 26730     | 40       | 20230517           |
| Fagron    | myo-Inositol | 23D12-B07-223058 | 26730SI   | 20       | 20230517           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | myo-Inositol | 18A03-B04-344527 | 23999     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|----------|
| Caelo     | myo-Inositol | L1609025-01 | 1        |
| Euro OTC  | myo-Inositol | 130400901   | 1        |
| Euro OTC  | myo-Inositol | 1304009-01  | 1        |
| Euro OTC  | myo-Inositol | 1609025-01  | 1        |
| Euro OTC  | myo-Inositol | L2010021-01 | 1        |
| Fagron    | myo-Inositol | L13090200   | 1        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 302 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

### Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *myo-Inositol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

Die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21280     | 23406                  | 5,81                         | 182,42                             |
| 23405     | 23406                  | 3,06                         | 173,68                             |
| 23406     | 23406                  | 0,00                         | 174,04                             |
| 26730     | 23406                  | 6,57                         | 182,23                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20957-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 9     | 6     | 41    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                           |
|--------------------------|----------------------------------------------|
| Buprenorphinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Naltrexonhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |
| Oxycodonhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 72,88                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz                     | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|------------------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | AP13501078IIN | 22811     | 40       | 20160429   |
| Audor Pharma | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | AP1547I022-1N | 24707     | 40       | 20180629   |
| Caelo        | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 163577        | 23039     | 40       | 20170306*  |
| Caelo        | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 170441        | 23862     | 40       | 20170306*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20001602         | 25447     | 40       | 20200604*  |
| Euro OTC  | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2103008          | 25682     | 40       | 20210430*  |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 13D22-N07        | 20957     | 40       | 1402059    |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 13L12-B03        | 21271     | 40       | 20140113   |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 21J11-B10-216368 | 26175     | 40       | 20211118   |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 21J11-B10-216368 | 26175SI   | 40       | 20211118   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15322517    | 22828     | 40       |
| Caelo     | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 190088      | 24537     | 40       |
| Caelo     | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 21000770009 | 26316     | 30       |
| Euro OTC  | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2002011     | 25134     | 40       |
| Euro OTC  | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2003062     | 25246     | 40       |
| Euro OTC  | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2206005     | 26220     | 40       |
| Caelo     | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 21000770009 | 26316SI   | 20       |
| Euro OTC  | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2206005     | 26220SI   | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 953 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 73 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|----------------------|------------------------------|------------------|----------|
|                      | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 22001102004      | 1        |
| Audor Pharma         | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | AP13501078N      | 1        |
| Audor Pharma         | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | AP1547I022N      | 1        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15322501         | 1        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15322504         | 2        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15322517         | 1        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 17044103         | 2        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18134202         | 3        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19008803         | 1        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20001602003      | 1        |
| Caelo                | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20F15-F01-372581 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19008803         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20001602003      | 1        |
| Euro OTC             | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2002011-01       | 1        |
| Euro OTC             | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 2003062-01       | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 11/23-N01        | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 12-00071         | 2        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 12G19-N02        | 2        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 12G19-N02        | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 13-00660         | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 1350I078         | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 13L12-B03-289511 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 14A28-B33-296076 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 14F20-B02-296077 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15B06-B02-304420 | 2        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15B06-B02-304421 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15E28-B01-308324 | 5        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15H04-B09        | 3        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15H04-B09-314068 | 5        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15K11-B05_319571 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 15K11-B05-319571 | 4        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18-00116         | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18452304         | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18C30-B04-349699 | 2        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18K20-B05-356947 | 4        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 18K20-B05-356948 | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19J22-F03        | 1        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19J22-F03-367715 | 2        |
| Fagron               | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19J22-F03-367716 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19J22-F03-368419 | 1        |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 19J22-F03-367715 | 1        |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20F15-01-372577  | 1        |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20F15-F01-372577 | 2        |
| Fagron    | Naloxonhydrochlorid-Dihydrat | 20f15-f01-372581 | 2        |

- 222 089 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 266 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 290             | 0              | 173 953         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 73              | 0              | 222 089         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,7808 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20957     | 20957                  | 0,00                         | 89,79                              |
| 21271     | 20957                  | 11,04                        | 86,21                              |
| 22811     | 20957                  | 21,40                        | 92,42                              |
| 23039     | 23039                  | 0,00                         | 93,70                              |
| 23862     | 23862                  | 0,00                         | 92,73                              |
| 24707     | 23039                  | 20,98                        | 96,11                              |
| 25447     | 25447                  | 0,00                         | 81,72                              |
| 25682     | 25682                  | 0,00                         | 88,81                              |
| 26175     | 25682                  | 22,18                        | 86,50                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Naphazolinhydrochlorid                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20899-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum; Naphazolinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Naphazolinhydrochlorid  | 7     | 5     | 126   |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dexamfetaminsulfat | 87,90                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 12375211         | 20899     | 40       | 20130108           |
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 12375211         | 21397     | 60       | 20130108           |
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 12375211         | 21398     | 60       | 20130108           |
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 181193           | 24498     | 40       | 20180504*          |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 1407034-01       | 21623     | 60       | AR-15-FG-007847-01 |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 1506015          | 21859     | 60       | 20150727*          |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 2003020          | 25260     | 40       | 20200706*          |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 2008029          | 25304     | 40       | 20200908*          |
| Fagron    | Naphazolinhydrochlorid | 22K15-B02-223680 | 26449     | 40       | 20221129           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 161741           | 24496                | 40       |
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 21000140004      | 26620                | 40       |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 1607041          | 22753                | 40       |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 1704005          | 23385                | 40       |
| Euro OTC  | Naphazolinhydrochlorid | 1903006          | 24613                | 40       |
| Caelo     | Naphazolinhydrochlorid | 21000140004      | 26620SI              | 20       |
| Fagron    | Naphazolinhydrochlorid | 22K15-B02-223680 | 26449SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 347 Spektren von 247 *Apo-Ident*-Kunden aus 134 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 126 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz               | Charge              | Spektren |
|---------------------------|------------------------|---------------------|----------|
|                           | Naphazolinhydrochlorid | 22K15-B02-223680    | 2        |
| apo-ident                 | Naphazolinhydrochlorid | 200802901           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 11081107            | 2        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1206037             | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1216203             | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 12176203            | 2        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 12375203            | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 12375211            | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1307020-02          | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 140703402           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1506015-2           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 15071404            | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 15223301            | 2        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 15223303            | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05/171025NHC | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 160704101           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1607041-01          | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 16174101            | 5        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-02          | 2        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-03          | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-805           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-341579    | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 18119302            | 12       |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 18119311            | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-350950    | 2        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-352462    | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-354882    | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 1900054002          | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 19000544002         | 6        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 19000544006         | 3        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 20002382001         | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 20002392001         | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687    | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 21000140004         | 6        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 2275310             | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 732570001           | 1        |
| Caelo                     | Naphazolinhydrochlorid | 9285103             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH Og   | Naphazolinhydrochlorid | 20002392001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Naphazolinhydrochlorid | 18119302            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 18119302            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 19000544002         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 20002392001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 20002392004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 21000140004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Naphazolinhydrochlorid | 21001702002         | 1        |
| Caesar / Ebert            | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-341579    | 1        |
| Caleo /Herba              | Naphazolinhydrochlorid | 9285103             | 1        |
| Eurho/Phoenix             | Naphazolinhydrochlorid | 4413I-01885         | 1        |
| EuRho/Phönix              | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-03          | 1        |
| EuRho                     | Naphazolinhydrochlorid | 1114I-001885        | 1        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 1103031-02          | 1        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 113031-01           | 1        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 1206037-01          | 3        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 1206037-02          | 4        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 1307020-03          | 2        |
| Euro OTC                  | Naphazolinhydrochlorid | 14070034-01         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz               | Charge            | Spektren |
|---------------|------------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1407034-01        | 2        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1407034-02        | 4        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1407034-03        | 1        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1506015-01        | 3        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 150601502         | 1        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1506015-02        | 8        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1607041           | 1        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1607041-01        | 7        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-02        | 5        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-03        | 2        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 19030006-01       | 1        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 190300601         | 1        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 1903006-01        | 5        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 2003020-01        | 2        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 2008029-01        | 3        |
| Euro OTC      | Naphazolinhydrochlorid | 616620001         | 1        |
| Euro/Sanacorp | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-03        | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 11/05-N02         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 1196687           | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 11I05-N02         | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 11J13-N08         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 11K25-N03         | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 12K29-N01         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 12K29-N01o256/310 | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13/03-B03         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13/03-B03-295105  | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13/03-B03305291   | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13/03-B03-305291  | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 1303-B03          | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 1303B03305291     | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13103-803-305291  | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13A07-N06         | 4        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13C11N07          | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13C11-N07         | 5        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13C11-N07         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13I03-B03         | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13I03-B03-295105  | 3        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13I03-B03-305291  | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13k27-n04         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13K27-N04         | 13       |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 13103-B03-295105  | 3        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05         | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05-322527  | 4        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 15J05B05326850    | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05-326850  | 3        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05-330834  | 3        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17c02-b05         | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05         | 4        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-332933  | 5        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-335113  | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17c02-b05-335313  | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-335313  | 5        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-341579  | 5        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-343566  | 4        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-346657  | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-346657  | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 1802201903        | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 18D09             | 1        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08         | 2        |
| Fagron        | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-350950  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz               | Charge             | Spektren |
|------------------------|------------------------|--------------------|----------|
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18D09B08352462     | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-35462    | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18d09-b08-354882   | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-354882   | 7        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-52462    | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-352462   | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 19D03B02362717     | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 19D03-B02-362717   | 5        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-801-196687   | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01_196687   | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29B01196687     | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687   | 22       |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687   | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E801196687       | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 20E29B01196687     | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 4309I-01885        | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 4509E-01885        | 2        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 60494000113K27-N04 | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 672530001          | 2        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 7001260012         | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 700126-0012        | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 706230001          | 3        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 708360002          | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | 9A09-N28           | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | b01-1966807        | 1        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | B01-1966807        | 6        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | NPZ3020007         | 2        |
| Fagron                 | Naphazolinhydrochlorid | NPZ3020007         | 2        |
| Fargon/ Phönix         | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687   | 1        |
| Fargon/Apo.am Park     | Naphazolinhydrochlorid | 539580002          | 1        |
| Fargon/Noweda          | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-346657   | 1        |
| Fargon                 | Naphazolinhydrochlorid | 13/03-B03-295105   | 1        |
| Fargon/Noweda          | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687   | 1        |
| Fragon GmbH/ Noweda    | Naphazolinhydrochlorid | 15J05-B05-326850   | 1        |
| Gatt-Koller            | Naphazolinhydrochlorid | 1803834            | 1        |
| Gehe/EuRho             | Naphazolinhydrochlorid | 2008029-01         | 1        |
| Gehe/EuRo              | Naphazolinhydrochlorid | 1607041-01         | 1        |
| Gehe                   | Naphazolinhydrochlorid | 17C02-B05-335313   | 1        |
| Gehe                   | Naphazolinhydrochlorid | 19D03-B02-362717   | 2        |
| Gehe                   | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-B01-196687   | 1        |
| Geilenkirchen          | Naphazolinhydrochlorid | 18D09-B08-354882   | 1        |
| Herberata Arzneimittel | Naphazolinhydrochlorid | 15223303I-02082016 | 1        |
| LOBA / Gehe            | Naphazolinhydrochlorid | 1903006-01         | 1        |
| Loba / Gehe            | Naphazolinhydrochlorid | 588710001          | 1        |
| Nachprüfung            | Naphazolinhydrochlorid | 3318E-1885         | 1        |
| Noweda                 | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-02         | 1        |
| Noweda                 | Naphazolinhydrochlorid | 1903006-01         | 1        |
| Noweda                 | Naphazolinhydrochlorid | 2003020-01         | 1        |
| Noweda                 | Naphazolinhydrochlorid | 2008029-01         | 1        |
| Noweda-Fragon          | Naphazolinhydrochlorid | 1303B03305291      | 1        |
| Otto Geilenkirchen     | Naphazolinhydrochlorid | 22K15-B02-223680   | 1        |
| Phoenix                | Naphazolinhydrochlorid | 20E29-E01-196687   | 1        |
| Phonix                 | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-02         | 1        |
| Phönix                 | Naphazolinhydrochlorid | 1704005-02         | 2        |
| Phönix                 | Naphazolinhydrochlorid | 586550002          | 1        |
| Phönix                 | Naphazolinhydrochlorid | B01-1966807        | 1        |

- 221 815 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 47 174 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 347             | 0              | 221 815         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 98,2709 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20899     | 21859              | 16,00                     | 154,29                          |
| 21397     | 21859              | 4,31                      | 161,12                          |
| 21398     | 21859              | 4,45                      | 157,18                          |
| 21623     | 21623              | 0,00                      | 158,44                          |
| 21859     | 21859              | 0,00                      | 160,27                          |
| 24498     | 24498              | 0,00                      | 151,45                          |
| 25260     | 25260              | 0,00                      | 130,27                          |
| 25304     | 25304              | 0,00                      | 127,86                          |
| 26449     | 25260              | 6,94                      | 132,22                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Naphazolinnitrat                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20501-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras; Naphazolinum nitricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Naphazolinnitrat        | 7     | 3     | 25    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 95,65                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Naphazolin | 1512033          | 22302     | 60       | 20160126*  |
| Euro OTC  | Naphazolin | 1810016          | 24341     | 40       | 20181112*  |
| Euro OTC  | Naphazolin | 1910029          | 24940     | 40       | 20191125*  |
| Euro OTC  | Naphazolin | 2004011          | 25265     | 40       | 20200730*  |
| Fagron    | Naphazolin | 12L10-N03        | 20846     | 40       | 20121217   |
| Fagron    | Naphazolin | 12J08-B40-287904 | 21808     | 60       | 20131129   |
| Fagron    | Naphazolin | 22E18-B01-221068 | 26453     | 40       | 20220705   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Naphazolin | 1512033-01       | 23275                | 40       |
| Fagron    | Naphazolin | 16A14-B03-327343 | 23164                | 40       |
| Fagron    | Naphazolin | 20D14-F02-370516 | 25490                | 40       |
| Fagron    | Naphazolin | 22E18-B01-221068 | 26453SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 36 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolin*nitrat.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant    | Substanz         | Charge           | Spektren |
|--------------|------------------|------------------|----------|
| Alliance     | Naphazolinnitrat | 1810016-02       | 1        |
| apomix       | Naphazolinnitrat | 2004011-01       | 1        |
| Audor Pharma | Naphazolinnitrat | 12I21-N05        | 1        |
| Caelo        | Naphazolinnitrat | 18K30-B02-357305 | 1        |
| eurho        | Naphazolinnitrat | 2004011-01       | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 1810016-01       | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 191002901        | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 1910029-01       | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 200401101        | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 2004011-01       | 6        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 740530001        | 1        |
| Euro OTC     | Naphazolinnitrat | 740530002        | 2        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 11I05-N03        | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12/21-N05        | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12J08-B40        | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12J08-B40-287904 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12J08B40-294166  | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12J08-B40-294166 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 12j08-b40-303401 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 140214N          | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 16A14-B03-322534 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 16A14-B03-327343 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 16A14-B03-333325 | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 18K30-B02        | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 18K30-B02-357305 | 2        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 20D14-F02-370516 | 3        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 21021304         | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 2717M-07042      | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | 740530001        | 1        |
| Fagron       | Naphazolinnitrat | D14F02-370516    | 1        |

- 222 123 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 282 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 37              | 2              | 222 123         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 94,8718 % (> 87,1795 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20846     | 22302              | 9,66                      | 232,49                          |
| 21808     | 22302              | 6,70                      | 236,44                          |
| 22302     | 22302              | 0,00                      | 240,83                          |
| 24341     | 24341              | 0,00                      | 238,50                          |
| 24940     | 24940              | 0,00                      | 237,72                          |
| 25265     | 25265              | 0,00                      | 233,53                          |
| 26453     | 24940              | 9,34                      | 239,98                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Naproxen**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **22316-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Naproxen; Naproxenum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Naproxen                | 4     | 2     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 99,77                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Naproxen | 15F18-B03-309492 | 22316     | 45       | AR-16-FG-008486-02 |
| Fagron    | Naproxen | 15F18-B03-315691 | 22327     | 45       | 20150703           |
| Fagron    | Naproxen | 16B04-B09-326261 | 23105     | 40       | 20160229           |
| Fagron    | Naproxen | 22H17-B03-227263 | 26542     | 40       | 20221004           |
| Fagron    | Naproxen | 22H17-B03-227263 | 26542SI   | 20       | 20221004           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 941 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Naproxen | 17C10-B03-336472 | 23763     | 40       |
| Fagron    | Naproxen | 21F15-B16-213613 | 25909     | 40       |
| Fagron    | Naproxen | 21F15-B16-213613 | 25909SI   | 10       |

- 174153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Fagron    | Naproxen | 13E31-B40-287536 | 2        |
| Fagron    | Naproxen | 16B04-B09-321569 | 24       |
| Fagron    | Naproxen | 17C10-B03-336472 | 1        |

- 222135 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naproxen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 148 941         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 27              | 0              | 222 135         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 77,7778 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22316     | 22316              | 0,00                      | 155,48                          |
| 22327     | 22316              | 2,01                      | 155,97                          |
| 23105     | 22316              | 5,64                      | 158,11                          |
| 26542     | 22316              | 7,43                      | 155,62                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumacetat-Trihydrat                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20984-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetat trihydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumacetat-Trihydrat | 6     | 9     | 33    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumlactat-Pentahydrat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkacetat-Dihydrat              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 57,07                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 12316506 | 20984     | 40       | 1402111    |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 13411404 | 21441     | 60       | 20140113   |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 172003   | 23812     | 40       | 20171107*  |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 1507020  | 21861     | 60       | 20150723*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 1706008 | 23547     | 40       | 20170710*  |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 2002041 | 25131     | 40       | 20200331*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 450 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 163007      | 22760     | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 183152      | 24370     | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 21003448002 | 25983     | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 22000375    | 26009     | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 22003140    | 26478     | 30       |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 1608032     | 22802     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 1901026     | 24595     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 1906023     | 24811     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumacetat-Trihydrat | 2007023     | 25312     | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 21003448002 | 25983SI   | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 22000375    | 26009SI   | 40       |
| Caelo     | Natriumacetat-Trihydrat | 22003140    | 26478SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 793 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 86 Spektren von 58 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Substanz                | Charge      | Spektren |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| Anzag 02.11.20 6,55EUR<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caesar & Lorenz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH ...<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Caesar & Loretz GmbH<br>Ebert & Jacobi<br>Ebert KKH 13.10.16<br>Ebert KKH 13.10.16<br>Euro OTC | Natriumacetat-Trihydrat | 22000375003 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 22000375008 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 220110NT    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 10353017    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 12027202    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 12027217    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 12027228    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 12316501    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 13295601    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 13295606    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 13411404    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 13411418    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15118701    | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 151452009   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145204    | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145205    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145209    | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145218    | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 16300705    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 16300706    | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 16300711    | 9        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 16300712    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 18006801    | 7        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 18173602    | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 18315203    | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 18315208    | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 192116002   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21000786002 | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21000786006 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21003448002 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 16300706    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21003448002 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 192116003   | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21000786002 | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 21003448002 | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145209    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145204    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 15145209    | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Natriumacetat-Trihydrat | 1005020V-01 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                | Charge     | Spektren |
|--------------|-------------------------|------------|----------|
| Euro OTC     | Natriumacetat-Trihydrat | 2002041-01 | 1        |
| Euro OTC     | Natriumacetat-Trihydrat | 2007023-01 | 1        |
| Phönix Gotha | Natriumacetat-Trihydrat | 12316506   | 1        |
| Sanacorp     | Natriumacetat-Trihydrat | 13295601   | 1        |

- 222 076 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 273 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumacetat-Trihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 450             | 0              | 173 793         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 86              | 0              | 222 076         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 93,0233 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20984     | 20984                  | 0,00                         | 95,70                              |
| 21441     | 25131                  | 8,86                         | 98,58                              |
| 21861     | 21861                  | 0,00                         | 84,75                              |
| 23547     | 23547                  | 0,00                         | 90,15                              |
| 23812     | 23812                  | 0,00                         | 91,71                              |
| 25131     | 25131                  | 0,00                         | 103,03                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumascorbat                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20520-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas; Natrii ascorbinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumascorbat         | 8     | 38    | 34    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumascorbat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumbenzoat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                    | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Aluminiumchlorid-Hexahydrat | 87,77                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumascorbat | 15429905   | 22899     | 40       | 20160118   |
| Caelo     | Natriumascorbat | 182620     | 24386     | 40       | 20181112*  |
| Caelo     | Natriumascorbat | 20001049   | 25554     | 40       | 20200731*  |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1406018-01 | 21583     | 60       | 1411165    |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1406018-01 | 21789     | 60       | 20140724   |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1507030    | 21853     | 60       | 20150811*  |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1506018    | 21865     | 60       | 20150706*  |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1510017    | 21946     | 60       | 20151102*  |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1601007    | 22304     | 60       | 20160120*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1819 Spektren von 48 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumascorbat | 162857   | 22761     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 172235   | 23809     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 180326   | 24029     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 191393   | 24751     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 192304   | 24896     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 22002242 | 26365     | 30       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1604001  | 22524     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1607044  | 22690     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1611015  | 22864     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1701054  | 23134     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1703012  | 23152     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1705013  | 23430     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1705014  | 23432     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1803005  | 24069     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1807043  | 24149     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1811002  | 24337     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1902021  | 24460     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1906005  | 24786     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1906004  | 24807     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1908026  | 24930     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2003024  | 25164     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2007008  | 25320     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2007009  | 25321     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2007010  | 25322     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2007011  | 25340     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2104010  | 25670     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2105016  | 25710     | 50       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2201001  | 25963     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2201002  | 25965     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2205026  | 26187     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2205025  | 26193     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2208013  | 26274     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2208014  | 26278     | 39       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2211010  | 26420     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2211011  | 26441     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2308007  | 26933     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2308009  | 26935     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2308008  | 26936     | 40       |
| Caelo     | Natriumascorbat | 22002242 | 26365SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1906004  | 24935     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1902021  | 24943     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 1906005  | 24976     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2201001  | 25963SI   | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2201002  | 25965SI   | 40       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2205026  | 26187SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2205025  | 26193SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2208013  | 26274SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumascorbat | 2208014  | 26278SI   | 20       |

- 172 424 Spektren aus insgesamt 3429 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 43 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz        | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Natriumascorbat | 14079404    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 15180505    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 15429917    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 1604001-01  | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 1628505     | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 16285710    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 17223504    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 17356201    | 1        |
| Caelo                     | Natriumascorbat | 27091302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Natriumascorbat | 19139304    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumascorbat | 18262001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumascorbat | 18262009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumascorbat | 21001574004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumascorbat | 21003620003 | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 11081401    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 11121301    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 12061407    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 1210026-01  | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 13031402    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 13051406    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 16091301    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 170105401   | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 1703012-01  | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 200708-01   | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 20091303    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 2208013-01  | 2        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 28081304    | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 4021401     | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | 7011405     | 1        |
| Euro OTC                  | Natriumascorbat | L1308005-01 | 1        |
| Fagron                    | Natriumascorbat | 12L27-N03   | 1        |
| Fagron                    | Natriumascorbat | 13C15-N01   | 1        |
| Gatt-Koller               | Natriumascorbat | 1802317     | 3        |
| Pharma Greven             | Natriumascorbat | HPN1904025  | 6        |

- 222 119 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 274 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1819            | 0              | 172 424         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 43              | 0              | 222 119         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6701 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 86,0465 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21583     | 21583              | 0,00                      | 171,53                          |
| 21789     | 21865              | 4,14                      | 199,17                          |
| 21853     | 21853              | 0,00                      | 191,49                          |
| 21865     | 21865              | 0,00                      | 196,26                          |
| 21946     | 21946              | 0,00                      | 188,60                          |
| 22304     | 22304              | 0,00                      | 205,86                          |
| 22899     | 22304              | 4,40                      | 205,51                          |
| 24386     | 24386              | 0,00                      | 201,40                          |
| 25554     | 25554              | 0,00                      | 200,77                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumbenzoat                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10006331-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumbenzoat; Natrii benzoas; Natrii benzoicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumbenzoat          | 11    | 16    | 178   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Magnesiumcitrat                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methyl-4-hydroxybenzoat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumascorbat                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcitrat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcromoglicat             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcyclamat                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumsalicylat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumtetraborat              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Thiomersal                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 18](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Diphenylcyclopropenon | 53,34                  | 16,56                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Natriumbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumbenzoat | 11267016   | 20752     | 40       | 20110923   |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178619   | 21607     | 60       | 20130624   |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1409040-01 | 21713     | 60       | 20141021   |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1506019    | 21825     | 60       | 20150623*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1510044    | 22236     | 60       | 20151109*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1602020    | 22363     | 60       | 20160225*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1610037    | 22867     | 40       | 20161202*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1701045    | 22997     | 40       | 20170207*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1711019    | 23900     | 40       | 20171205*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2001018    | 25081     | 40       | 20200205*  |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2009005    | 25379     | 40       | 20201001*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 591 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 750 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumbenzoat | 161371 | 22474     | 60       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumbenzoat | 170558           | 23283     | 40       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 173530           | 23784     | 40       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 190541           | 24544     | 40       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 21001722         | 25805     | 50       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 22001421         | 26253     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1607005          | 22670     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1707024          | 23613     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1803034          | 24068     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1809005          | 24301     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 1901043          | 24481     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2109016          | 25893     | 50       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2207025          | 26269     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2302017          | 26583     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2308011          | 26908     | 40       |
| Fagron    | Natriumbenzoat | 15B16-B07-308570 | 22895     | 40       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 22001421         | 26253SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2109016          | 25893SI   | 10       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2207025          | 26269SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumbenzoat | 2302017          | 26583SI   | 20       |

- 173 493 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 877 Spektren von 535 *Apo-Ident*-Kunden aus 186 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 178 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz       | Charge      | Spektren |
|---------------------|----------------|-------------|----------|
|                     | Natriumbenzoat | 2009005     | 1        |
|                     | Natriumbenzoat | 2109016-01  | 1        |
|                     | Natriumbenzoat | 22001421002 | 2        |
|                     | Natriumbenzoat | 22001421009 | 2        |
|                     | Natriumbenzoat | 2207025-01  | 1        |
| AHD                 | Natriumbenzoat | 1711019-01  | 3        |
| AHD                 | Natriumbenzoat | 17137606    | 1        |
| AHD                 | Natriumbenzoat | 192296011   | 1        |
| Alliance Healthcare | Natriumbenzoat | 1304024-01  | 1        |
| Alliance/EurRho     | Natriumbenzoat | 2009005-01  | 1        |
| Anzag               | Natriumbenzoat | 20003762002 | 1        |
| Anzag               | Natriumbenzoat | 20003762010 | 3        |
| Anzag               | Natriumbenzoat | 21001722009 | 2        |
| Bombastus           | Natriumbenzoat | 1404011-01  | 1        |
| Bombastus           | Natriumbenzoat | 17055805    | 1        |
| Bombastus           | Natriumbenzoat | 17353011    | 1        |
| Caela/Phoenix       | Natriumbenzoat | 19054114    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------|-------------|----------|
| Caelo     | Natriumbenzoat |             | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 10003762015 | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 10544104    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 11267016    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 11346109    | 3        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1209018-0   | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12158401    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12158418    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12158419    | 4        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12158424    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12158439    | 4        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 12J23-N05   | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178603    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178605    | 3        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178613    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178619    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178627    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178635    | 5        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13178647    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 13H01-N02   | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 14166714    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 14328702    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1503022-01  | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15044102    | 6        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15044104    | 9        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1506019-01  | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 151208NB    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15135001    | 7        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15363401    | 11       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15363409    | 3        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15363413    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15363414    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 15363424    | 11       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1610037-01  | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 161371      | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 16137103    | 12       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 16137104    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 16137112    | 6        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 16137118    | 9        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17055801    | 5        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17055805    | 6        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17055806    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17061306    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17137603    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17137604    | 3        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17137606    | 18       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17137607    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17137609    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1735011     | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17353001    | 22       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17353002    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17353006    | 2        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 17353011    | 12       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18055805    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18161201    | 17       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18161202    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18161209    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18161211    | 22       |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 18161214    | 1        |
| Caelo     | Natriumbenzoat | 1827        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz       | Charge       | Spektren |
|---------------------------|----------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 1901043-02   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 19054104     | 10       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 19054105     | 4        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 19054106     | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 19054114     | 20       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 19091801     | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 191031709    | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 192296003    | 26       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 192296004    | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 192296011    | 10       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 192296015    | 12       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 192296016    | 7        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20001291001  | 2        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20001291005  | 6        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2000376007   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2000376009   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762003  | 10       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762007  | 10       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762009  | 26       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762010  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762013  | 3        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003762015  | 4        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 20003792010  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2001291001   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 210014722004 | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 21001722003  | 9        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 21001722006  | 7        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 21001722008  | 16       |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 21001722020  | 3        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2100172203   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2100172206   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2200142002   | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 22001421002  | 8        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 22001421009  | 2        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 22001421014  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 2215Q-01891  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 24021501     | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 3037647      | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 3918M-01891  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 4315A-01891  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 5117A-01891  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 5211I-01891  | 1        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | 91443209     | 2        |
| Caelo                     | Natriumbenzoat | NB20180313   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 19054114     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 21001722008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 20003762013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 21001722003  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 19054114     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 21001722003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 192296011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Natriumbenzoat | 20003762013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 192296003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Natriumbenzoat | 20003762007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 19054104     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumbenzoat | 20003762009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Natriumbenzoat | 192296003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumbenzoat | 192296015    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumbenzoat | 20003762002  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumbenzoat | 20003762010  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 19054114      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 20003762009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 21001722003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 21001722008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 20003762009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 20001291005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumbenzoat  | 20003762013   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 18161201      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 18161211      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 19054104      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 19054114      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 192296003     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 192296011     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 192296015     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20001291001   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20001291005   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20003762003   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20003762007   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20003762009   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 20003762013   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722006   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722008   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722009   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 21001722020   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 22001421001   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumbenzoat  | 22001421002   | 2               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Natriumbenzoat  | 18161201      | 1               |
| Caesar&Lorenz           | Natriumbenzoat  | 20003762015   | 1               |
| Calo/Krieger            | Natriumbenzoat  | 19054104      | 1               |
| calo                    | Natriumbenzoat  | 17055805      | 1               |
| Chiesi/Krieger          | Natriumbenzoat  | 17353011      | 1               |
| EuRho / Noweda          | Natriumbenzoat  | 2009005-01    | 1               |
| EuRho / Phoenix         | Natriumbenzoat  | 2001018-01    | 1               |
| EuRho Anzag             | Natriumbenzoat  | 1304024-01    | 1               |
| EuRho/Sanacorp          | Natriumbenzoat  | 190104302     | 1               |
| EuRho                   | Natriumbenzoat  | 1112006-01    | 1               |
| EuRho                   | Natriumbenzoat  | 2009005-01    | 1               |
| Euro OCT / Noweda       | Natriumbenzoat  | 1510044-01    | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1007019-01    | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1112006-01    | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1209018-01    | 4               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1209018-18    | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 130402401     | 2               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1304024-01    | 6               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1307013-01    | 2               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1309027-01    | 2               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 14040-01      | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1404011-01    | 4               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1409040-01    | 2               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 15060119-01   | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1506019-01    | 7               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 151004401     | 4               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1510044-01    | 15              |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 15363424      | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1602020-01    | 2               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1607005-01    | 5               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 161003701     | 1               |
| Euro OTC                | Natriumbenzoat  | 1610037-01    | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz       | Charge           | Spektren |
|------------------------|----------------|------------------|----------|
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 16137112         | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1701045          | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1701045-01       | 5        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 170702401        | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1707024-01       | 3        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 171101901        | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1711019-01       | 3        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1803034-01       | 3        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1809005          | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 180900501        | 2        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1809005-01       | 22       |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1841             | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1901043          | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 190104301        | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1901043-01       | 9        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 1901043-02       | 10       |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2001018          | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 200101801        | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2001018-01       | 13       |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 20010-18-01      | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2009005-01       | 17       |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 210901601        | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2109016-01       | 7        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2132             | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2302017-01       | 1        |
| Euro OTC               | Natriumbenzoat | 2604040V-05      | 1        |
| Euro Rho               | Natriumbenzoat | 1803034-01       | 1        |
| Euro/ Phönix           | Natriumbenzoat | 1404011-01       | 1        |
| EuroTOC / Noweda       | Natriumbenzoat | 130902701        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 12C05-N04        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 12D02-N06        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 12G04-N04        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 12H08-N06        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 12J23-N05        | 3        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13/27b03288805   | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13/27B03288805   | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13/27-B03-288805 | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13/27-B03-288806 | 2        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13C14-N01        | 4        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13C14-N01        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13H01-N02        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13I27-B03288805  | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13I27-B03-288806 | 3        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 13I27-B03-288806 | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 1412             | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 14E12-B07        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 14E12B07296717   | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 14E12-B07-306570 | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 14E12Bo7296717   | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 14E12B07296717   | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 1510044-01       | 2        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 15363403         | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 15B16-B07        | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 15B16-B07-306571 | 2        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 15B16-B07-308570 | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 1602020-01       | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 16B23-B06-322528 | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | 24011401         | 1        |
| Fagron                 | Natriumbenzoat | test             | 1        |
| Fiebig 27.06.13 EK3,34 | Natriumbenzoat | 1304024-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz       | Charge           | Spektren |
|-----------------|----------------|------------------|----------|
| Gehe            | Natriumbenzoat | 1404011-01       | 1        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 15044102         | 1        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 1610037-01       | 1        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 1707024-01       | 2        |
| GEHE            | Natriumbenzoat | 17137606         | 1        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 17317606         | 1        |
| GEHE            | Natriumbenzoat | 17353006         | 2        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 18161211         | 7        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 21001722006      | 1        |
| Gehe            | Natriumbenzoat | 2109016-01       | 1        |
| Hedinger/Phönix | Natriumbenzoat | 15363413         | 1        |
| Hedinger        | Natriumbenzoat | 13I27-B03        | 1        |
| Jenne           | Natriumbenzoat | 20003762007      | 1        |
| Kehr            | Natriumbenzoat | 1701045-01       | 1        |
| Nachtestung     | Natriumbenzoat | 300/18           | 1        |
| Nokun           | Natriumbenzoat | 17137606         | 2        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 1209018-01       | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 16137103         | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 16137112         | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 1711019-01       | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 18161201         | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 189005-01        | 1        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 1901043-02       | 2        |
| Noweda          | Natriumbenzoat | 192296016        | 1        |
| Pala            | Natriumbenzoat | 192296003        | 1        |
| Phoenix goettin | Natriumbenzoat | 13I27-B03-288806 | 1        |
| Phoenix         | Natriumbenzoat | 1610037-01       | 1        |
| Phoenix         | Natriumbenzoat | 2003762009       | 1        |
| Phoenix         | Natriumbenzoat | 2201421009       | 1        |
| Phönix Gotha    | Natriumbenzoat | 18161211         | 2        |
| Phönix Gotha    | Natriumbenzoat | 19054114         | 1        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 1510044/01       | 1        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 17137606         | 1        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 18161201         | 1        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 192296004        | 2        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 192296015        | 1        |
| Phönix          | Natriumbenzoat | 20001291001      | 3        |
| sana            | Natriumbenzoat | 13178635         | 1        |
| Sanacorp        | Natriumbenzoat | 192296015        | 1        |
| Sanacorp        | Natriumbenzoat | 20001291005      | 1        |
| Sanacorp        | Natriumbenzoat | 22001421009      | 1        |
| Unisan          | Natriumbenzoat | 1404011-01       | 1        |

- 221 285 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 124 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 540             | 0              | 148 591         |
| Typ B | 0              | 750             | 0              | 173 493         |
| Typ C | 0              | 876             | 1              | 221 285         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8860 % (> 99,5439 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20752     | 22236             | 20,62                     | 163,27                          |
| 21607     | 22363             | 13,45                     | 159,96                          |
| 21713     | 22236             | 14,81                     | 164,40                          |
| 21825     | 21825             | 0,00                      | 150,14                          |
| 22236     | 22236             | 0,00                      | 164,84                          |
| 22363     | 22363             | 0,00                      | 155,22                          |
| 22867     | 22867             | 0,00                      | 156,17                          |
| 22997     | 22997             | 0,00                      | 156,18                          |
| 23900     | 23900             | 0,00                      | 151,09                          |
| 25081     | 25081             | 0,00                      | 153,77                          |
| 25379     | 25379             | 0,00                      | 212,39                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumcalciumedetat                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003685-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Natriumcalciumedetat; Natrii calcii edetas

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumcalciumedetat    | 6     | 1     | 3     |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumedetat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycerolmonostearat, emulgierend | 73,07                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1807024 | 24145     | 40       | 20180725*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1901028 | 24467     | 40       | 20190218*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1910014 | 24955     | 40       | 20191119*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2003032 | 25242     | 40       | 20200527*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2207022 | 26266     | 40       | 20220818*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2207022 | 26266SI   | 20       | 20220818*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2301043 | 26593     | 40       | 20230309*  |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2301043 | 26593SI   | 20       | 20230309*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1705029 | 23434     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1901028-01Retest | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 1910014-01       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2003032          | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcalciumedetat | 2010022-01       | 3        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcalciumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24145     | 24145              | 0,00                      | 181,65                          |
| 24467     | 24467              | 0,00                      | 131,45                          |
| 24955     | 24955              | 0,00                      | 198,57                          |
| 25242     | 25242              | 0,00                      | 175,72                          |
| 26266     | 26266              | 0,00                      | 200,34                          |
| 26593     | 26593              | 0,00                      | 202,87                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumcitrat                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20662-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras; Natriumcitrat-Dihydrat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumcitrat           | 11    | 19    | 394   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Kaliumcitrat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Magnesiumcitrat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumbenzoat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumdodecylsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sildenafilcitrat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat        | 50,14                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Capsaicin                 | >50                    | 137,67                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 171,76                         |
| Saccharose                | >50                    | 220,68                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 250,90                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 305,04                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 334,22                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 349,21                         |
| Amifampridin              | >50                    | 428,07                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 431,70                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 495,97                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 601,91                         |
| Triclosan                 | >50                    | 627,70                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 655,55                         |
| Tetracain                 | >50                    | 815,21                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cyproteronacetat         | >50                    | 1018,66                        |
| Norethisteronacetat      | >50                    | 1253,14                        |
| Amitriptylinhydrochlorid | >50                    | 2008,73                        |
| Valin                    | >50                    | 2708,21                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Natriumcitrat | 12045026         | 20918     | 40       | 20120307           |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089335         | 21670     | 60       | AR-15-FG-000405-01 |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14112517         | 21718     | 60       | 20140416           |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1506041          | 21839     | 60       | 0000010492         |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1511017          | 21997     | 60       | 20151130*          |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1610016          | 22859     | 40       | 20161102*          |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1701029          | 22996     | 40       | 20170126*          |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2007022          | 25324     | 40       | 20200820*          |
| Fagron    | Natriumcitrat | 12E04-N05        | 20662     | 40       | 20120516           |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14A13-B02-294541 | 21778     | 60       | 20140424           |
| Fagron    | Natriumcitrat | 16F10-B01-326088 | 22843     | 40       | 20160711           |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 591 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 810 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumcitrat | 162179           | 22618     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 173236           | 23789     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 182083           | 24218     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890           | 24533     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20002150         | 25229     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 22002778         | 26501     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1604030          | 22510     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1607040          | 22687     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1710006          | 23614     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1807035          | 24151     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1901035          | 24487     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1909020          | 24862     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2002040          | 25127     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2101007          | 25550     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2206011          | 26221     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2212001          | 26419     | 30       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2307019          | 26862     | 40       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 22A15-B18-219203 | 26154     | 40       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 22K17-B15-223095 | 26983     | 40       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 22002778         | 26501SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 2206011          | 26221SI   | 20       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 22A15-B18-219203 | 26154SI   | 20       |

- 173 433 Spektren aus insgesamt 3448 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2101 Spektren von 922 *Apo-Ident*-Kunden aus 407 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 393 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.



| Lieferant           | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------|---------------|---------------------|----------|
|                     | Natriumcitrat |                     | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 1710006-01          | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 190890007           | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 21002580012         | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 21002580018         | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 21002580019         | 1        |
|                     | Natriumcitrat | 22002778003         | 2        |
|                     | Natriumcitrat | 22002778007         | 5        |
|                     | Natriumcitrat | 2212001-01          | 3        |
|                     | Natriumcitrat | 3118872             | 1        |
| AHD                 | Natriumcitrat | 1607040-01          | 2        |
| AHD                 | Natriumcitrat | 1710006-01          | 2        |
| AHD                 | Natriumcitrat | 17323602            | 2        |
| AHD                 | Natriumcitrat | 1901035-01          | 1        |
| Alliance Healthcare | Natriumcitrat | 1211030-01          | 1        |
| Anzag               | Natriumcitrat | 1512705             | 1        |
| Anzag               | Natriumcitrat | 20A20-F03-369331    | 1        |
| Anzag               | Natriumcitrat | 21002580012         | 1        |
| Anzag               | Natriumcitrat | 2212001-01          | 1        |
| ApoIdent/ Phoenix   | Natriumcitrat | 1710006-01          | 1        |
| apo-ident           | Natriumcitrat | 1701029-01          | 1        |
| Apo-ident           | Natriumcitrat | 3065202             | 1        |
| Audor Pharma        | Natriumcitrat | 171000601           | 1        |
| Aug. Hedinger       | Natriumcitrat | 8765456             | 1        |
| Bombastus           | Natriumcitrat | 73155098            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat |                     | 15       |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1042                | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1107011-01          | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 11081514            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 11121303            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 11219012            | 6        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1123588946          | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 11304311            | 3        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1151351             | 2        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1161207             | 2        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1200002828764       | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045001            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045002            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045004            | 4        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045006            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045008            | 4        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045011            | 6        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045012            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045016            | 5        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045016-3451311172 | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045019            | 4        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045024            | 5        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12045026            | 7        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1223test            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1234                | 3        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123456              | 2        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1234567             | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123456789           | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1234test            | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 1234Test            | 3        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 12358Test           | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123658              | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123e2               | 1        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123test             | 6        |
| Caelo               | Natriumcitrat | 123Test             | 16       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Caelo     | Natriumcitrat | 123tst           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1256825          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 125874566        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 128896           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 12897            | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13/24-B13-287921 | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1308908          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089304         | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089305         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089308         | 7        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089314         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089317         | 7        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089319         | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089325         | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089329         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089331         | 5        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 13089335         | 8        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 131103501        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1319A-01900      | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1404033-01       | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 140510/1         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 140731NC         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14112502         | 26       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14112517         | 12       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14112518         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14112520         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1411502          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1412014-01       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14360407         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369402         | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369406         | 9        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369407         | 51       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369411         | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369413         | 22       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369414         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369415         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369416         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369423         | 21       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14369424         | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1469413          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14838            | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 14A13-B02_300395 | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1506041-01       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 151101701        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1511017-01       | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 15212705         | 5        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 154662           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 15C27-B01-309893 | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 160704001        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1607040-01       | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 160955707        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16095702         | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16095707         | 9        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1610016-01       | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217901         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217902         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217905         | 18       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217906         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217908         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217909         | 10       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217912          | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217913          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217914          | 5        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16217915          | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16F10-B01-326093  | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 16F10-B01-327510  | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 170102901         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1701029-01        | 5        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17081501          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1710006-02        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 171006-02         | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 171025NC/16217909 | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323601          | 34       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323602          | 7        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323603          | 6        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323608          | 39       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323609          | 8        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1732361           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17323612          | 5        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1732601           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1732608           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1792380           | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 17H7-B04-345098   | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18028305          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1807035-01        | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1807035-02        | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1807053-01        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208302          | 21       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208303          | 8        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208305          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208307          | 22       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208308          | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208313          | 8        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208314          | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18208315          | 32       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 18G25-B07-352737  | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1901035-01        | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890002         | 9        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890003         | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890004         | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890005         | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890007         | 18       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 190890009         | 23       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 19089001          | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 19089002          | 6        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 19089003          | 11       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 19089004          | 32       |
| Caelo     | Natriumcitrat | 1909020-01        | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 19121802          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20002150001       | 2        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20002150003       | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20004144004       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20004144005       | 3        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20004144008       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20004144010       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 2016-01-28AVIGr   | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 20170412          | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 2019Q-01900       | 1        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 21002580003       | 4        |
| Caelo     | Natriumcitrat | 21002580004       | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580007         | 3        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580008         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580009         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580010         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580011         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580012         | 9        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580013         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580015         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580016         | 5        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21002580018         | 3        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 21121203            | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2116A-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 22002778002         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 22002778003         | 5        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 22002778007         | 6        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 220516(190890009)   | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 220914PML01         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2345678             | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2413A-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 25383143            | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2543                | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2815A-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2818A-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 2908022-01          | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 30081802            | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 3040611             | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 4111Q-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 459842              | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 4680                | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 49131-01900         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 50815PMS01          | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 516-01900           | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 70214PJK01          | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | 8/AKD41             | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | AM1007248703        | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | K-280313-1          | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | P-07081921/18208313 | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | Test                | 3        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | Test123             | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | test13              | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | Testmessung         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | TestmessungnachRep  | 1        |
| Caelo                     | Natriumcitrat | Validierungsmessung | 1        |
| caeo                      | Natriumcitrat | 22002778003         | 1        |
| Caesar & Loretz / Sa...   | Natriumcitrat | 190890007           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 14369406            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 20004144005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 21002580003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 18208302            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 20002150001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 190890002           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH /AHD | Natriumcitrat | 22002778007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Natriumcitrat | 18208315            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 190890007           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 19089003            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumcitrat | 18208302            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumcitrat | 18208315            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumcitrat | 21002580003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 190890009           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Natriumcitrat | 190890009           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge       | Spektren |
|---------------------------|---------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 18208307     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 190890009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 19089002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 22002778003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 1701029-01   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 18208315     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 190890009    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcitrat | 19089004     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 13089334     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 14112517     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 14369406     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 1607040-01   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 17323601     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 17323608     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 18208302     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 18208305     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 18208307     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 18208308     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 18208315     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 190890002    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 190890003    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 190890004    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 190890007    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 190890009    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 19089002     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 19089003     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 19089004     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 1909020-01   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 20002150003  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 21002580004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 21002580007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 21002580009  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 21002580011  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumcitrat | 21002580012  | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Natriumcitrat | 190890007    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Natriumcitrat | 14369407     | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Natriumcitrat | 12045026     | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Natriumcitrat | 14112502     | 1        |
| Caesar/Noweda             | Natriumcitrat | 12045008     | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH    | Natriumcitrat | 18208308     | 1        |
| Caleo                     | Natriumcitrat | 18208302     | 1        |
| Calo, Hilden/ Phönix      | Natriumcitrat | 19089004     | 1        |
| Cealo                     | Natriumcitrat | 190890007    | 1        |
| Defektur                  | Natriumcitrat | 19121902     | 1        |
| Delta Apotheke            | Natriumcitrat | 17323608     | 1        |
| Eigenherstellung Defektur | Natriumcitrat | 5082103      | 1        |
| Eigenherstellung/ De...   | Natriumcitrat | 12102101     | 1        |
| EuRho / Alliance          | Natriumcitrat | 1807035-02   | 1        |
| EuRho / Noweda            | Natriumcitrat | 1807035-01   | 1        |
| EuRho / Phoenix           | Natriumcitrat | 151101017-01 | 1        |
| EuRho/ AHD                | Natriumcitrat | 1701029-01   | 1        |
| EuRho/ Phönix             | Natriumcitrat | 3048768      | 1        |
| EuRho/Gehe                | Natriumcitrat | 1901035-01   | 2        |
| EuRho/Jenne               | Natriumcitrat | 1909020-01   | 1        |
| EuRho/Noweda              | Natriumcitrat | 2206011-01   | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Natriumcitrat | 1107011-02   | 1        |
| EuRho/Sanacorp            | Natriumcitrat | 1506041-01   | 1        |
| EuRho                     | Natriumcitrat | 1070102901   | 1        |
| EuRho                     | Natriumcitrat | 1107011-02   | 1        |
| EuRho                     | Natriumcitrat | 1205026-02   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| EuRho     | Natriumcitrat | 1211030-01       | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 1311035-01       | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 140403301        | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 1404033-01       | 2        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 1412014-01       | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 1607040-01       | 5        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 1901035-01       | 1        |
| Eurho     | Natriumcitrat | 2007022-01       | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 2007022-01       | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 3032981          | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 3108854          | 1        |
| EuRho     | Natriumcitrat | 4611M-01900      | 1        |
| Euro Gehe | Natriumcitrat | 1909020-01       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat |                  | 5        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 100800903        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1017I-01900      | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1073240          | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1107011-01       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1107011-02       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1205026-02       | 4        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1211030-01       | 10       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 12345            | 2        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1305001-01       | 11       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1311025-01       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1311035-01       | 26       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 13I24-B13-287921 | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 140403301        | 5        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1404033-01       | 12       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1412014-01       | 18       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1413M-01900      | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 14201401         | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1506041-01       | 18       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 150922-1078      | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 151101701        | 3        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1511017-01       | 32       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 15111017-01      | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1521017-01       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 15212705         | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 156422           | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 16070-01         | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1607040-01       | 20       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 160740-01        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 161001601        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1610016-01       | 44       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1610016601       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1645265          | 3        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 17010006-02      | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 170102901        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1701029-01       | 43       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1701029-02       | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 17061407         | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1710006-01       | 12       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1710006-015607   | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1710006-02       | 10       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 171006-02        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 180703501        | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1807035-01       | 34       |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1807035-01ciclo  | 1        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 1807035-02       | 8        |
| Euro OTC  | Natriumcitrat | 180735-01        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz      | Charge       | Spektren |
|------------------|---------------|--------------|----------|
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 1819A-01900  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 187035-01    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 19009020-01  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 190103501    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 1901035-01   | 50       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 19090120-01  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 1909020      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 1909020-01   | 38       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 190902-01    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 190920       | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2002040-01   | 30       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2002040-1    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 200702201    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2007022-01   | 35       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 20200810-6   | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2101007      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 210100701    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2101007-01   | 38       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2114M1900    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2206011-01   | 22       |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 22101305     | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 23062015C    | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 25425        | 2        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2546426      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 2903001-01   | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 30111301     | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3021717      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3032805      | 2        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3032981      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3048768      | 3        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 30611044     | 5        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3065202      | 2        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3087522      | 2        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3095222      | 3        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3108854      | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 3454         | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 345678       | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 358528       | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 4716E-01900  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 48(08598497) | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 5116E-01900  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 815757/6745  | 1        |
| Euro OTC         | Natriumcitrat | 901035-011   | 1        |
| euro//Noweda     | Natriumcitrat | 1701029-01   | 1        |
| Euro/Phönix      | Natriumcitrat | 1305001-01   | 1        |
| Euro/Phönix      | Natriumcitrat | 1610016-01   | 1        |
| Euro             | Natriumcitrat | 1815M-01900  | 1        |
| Europ Ots Pharma | Natriumcitrat | 13089304     | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1017Q-01900  | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1161207      | 3        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1172108      | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1176767      | 3        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1190802      | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1211142      | 2        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1219546      | 2        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1227297      | 3        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1232850      | 2        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 12339502     | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1234468      | 1        |
| Fagron           | Natriumcitrat | 1234567      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Natriumcitrat | 123456test        | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1241068           | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1250221           | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1262240           | 3        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 12A05-N04         | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 12E04-N05         | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 12I10-N01         | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 12J26-N02         | 3        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13/24-B13-287921  | 3        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13089331          | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13A07-N01         | 6        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13A07-N01         | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13B28-N02         | 6        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13D09N01          | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13D09-N01         | 4        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13I24-B13-287921  | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 13I24-B13         | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14112502          | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14369402          | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14A13_b02_300395  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14A13-B02-294541  | 8        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14A13B02300395    | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 14A13-B02-300395  | 4        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1511017-01        | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27             | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-309893  | 5        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15-C27-B01-309893 | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-312231  | 6        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-316106  | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15c27-b01-321097  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27B01-321097   | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-321097  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-3211097 | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-323451  | 3        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 15C27-B01-3234551 | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 160614            | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 16217912          | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 16F10-B01-326088  | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 16F10-B01-327510  | 5        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 16F10-B1-327510   | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1710006-01        | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 179915            | 3        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 179915-0001       | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-331525  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-331528  | 14       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-332866  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-332871  | 26       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-335680  | 24       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17A26-B04-335883  | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H04-B04-345098  | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H07             | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H07-B04         | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H07-B04_338530  | 28       |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H07-B04-341746  | 5        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 17H07-B04-345098  | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 1807035-01        | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 18B14-B08         | 1        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 18B14-B08-348067  | 6        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 18C05-B03         | 2        |
| Fagron    | Natriumcitrat | 18C05-B03350564   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------|---------------|------------------|----------|
| Fagron              | Natriumcitrat | 18C05-B03-350564 | 3        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18G25-B07        | 2        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18G25-B07-352737 | 4        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18G25-B07-354623 | 2        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18G25-B07-354812 | 4        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13B023549449  | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13b02359449   | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13-B02-359449 | 9        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13-B02-359451 | 3        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13-Bo2-359449 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 18L13-B02-359449 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19F19-B01        | 2        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19F19-B01-363699 | 2        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19F19-B01-363701 | 4        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19I26-F01-365434 | 4        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19I26F01365444   | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19I26F01365444   | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 19I26-F01-365434 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 2007022-01       | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20F03         | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03        | 4        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-069331 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-f03-368130 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-368130 | 11       |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-369331 | 5        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-369333 | 13       |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20B24-F03-374173 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20K19-F02-376136 | 2        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 24121301         | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-368130 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A20-F03-369331 | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20A0-F03-368130  | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 20B24-F03374173  | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 306084           | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 31051202         | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 3311E-01900      | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 712A-01900       | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 801-3636909      | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | 815Q-01900       | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | F03-368130       | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | F03-3681300      | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | F0336813000      | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | F03-3693301      | 1        |
| Fagron              | Natriumcitrat | Probe            | 1        |
| Fargo/Phoenix       | Natriumcitrat | 1511017-01       | 1        |
| Fargon GmbH & Co.KG | Natriumcitrat | 16F10-B01-326088 | 1        |
| Fargon/Alliance HC  | Natriumcitrat | 13/24-B13-287921 | 1        |
| fargon              | Natriumcitrat | 100772-114-91    | 1        |
| Fiebig              | Natriumcitrat | 12J26-N02        | 1        |
| Fiebig              | Natriumcitrat | 1607002-01       | 2        |
| Fiebig              | Natriumcitrat | 1610016-01       | 1        |
| Fiebig              | Natriumcitrat | 190890002        | 1        |
| Fragon              | Natriumcitrat | 18L13-B02-359449 | 1        |
| Gatt-Koller         | Natriumcitrat | 1073/04121412    | 1        |
| Gehe 26.05.2014     | Natriumcitrat | 13B28-N02        | 1        |
| Gehe amax           | Natriumcitrat | 1610016-01       | 1        |
| Gehe/Euro           | Natriumcitrat | 1404033-01       | 2        |
| Gehe/Euro           | Natriumcitrat | 1412014-01       | 6        |
| Gehe                | Natriumcitrat | 12045026         | 1        |
| Gehe                | Natriumcitrat | 1311035-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz      | Charge            | Spektren |
|------------------------|---------------|-------------------|----------|
| Gehe                   | Natriumcitrat | 14369413          | 2        |
| GEHE                   | Natriumcitrat | 1710006-02        | 1        |
| GEHE                   | Natriumcitrat | 17A26-B04-331525  | 6        |
| GEHE                   | Natriumcitrat | 17A26-B04-332866  | 5        |
| GEHE                   | Natriumcitrat | 17H507-A04-347340 | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 18B14-B08-348067  | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 18G25-B07         | 1        |
| gehe                   | Natriumcitrat | 18G25-B07-354812  | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 18L13-B02-359449  | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 1901035-01        | 3        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 19089003          | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 2007022-01        | 1        |
| GEHE                   | Natriumcitrat | 21002580016       | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 2101007-01        | 1        |
| Gehe                   | Natriumcitrat | 2206011-01        | 1        |
| Hageda                 | Natriumcitrat | 2002040-01        | 1        |
| HiperScan              | Natriumcitrat |                   | 1        |
| Jenne                  | Natriumcitrat | 21002580007       | 1        |
| Jungbunzlauer/Phoenix  | Natriumcitrat | 20A20-F03         | 1        |
| Kehr                   | Natriumcitrat | 17A26-B04-331525  | 1        |
| L12                    | Natriumcitrat | 16217905          | 1        |
| L12                    | Natriumcitrat | 17323608          | 1        |
| Merck                  | Natriumcitrat |                   | 2        |
| Merck                  | Natriumcitrat | 37/17             | 1        |
| Merck                  | Natriumcitrat | AM0602648542      | 1        |
| Merck                  | Natriumcitrat | AM1005848809      | 1        |
| Merck                  | Natriumcitrat | AM1171048839      | 1        |
| Merck                  | Natriumcitrat | AM1171148726      | 1        |
| Merk                   | Natriumcitrat | AM0602648         | 1        |
| Nachprüfung 31.12.2018 | Natriumcitrat | 14112517          | 2        |
| Nachprüfung            | Natriumcitrat | 1205026-02        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 11127001          | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 12045026          | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 14A13-B02-294541  | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 1511017-01        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 16095707          | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 1701029-01        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 1710006-01        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 17H07-B04         | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 17H07-B04-341746  | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 17H07-B04-345098  | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 18208315          | 2        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 1901035-01        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 1909020-01        | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 19F19-B01-363699  | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 22002778007       | 1        |
| Noweda                 | Natriumcitrat | 3032981           | 1        |
| Nowedan 15.11.2019     | Natriumcitrat | 1909020-01        | 1        |
| Phoenix /Fargon        | Natriumcitrat | 20A20-F03-368130  | 1        |
| Phoenix 30.05.2016     | Natriumcitrat | 14369423          | 1        |
| Phoenix/Noweda         | Natriumcitrat | 1506041-01        | 2        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 1506041-01        | 1        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 1511017-01        | 2        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 1710006-02        | 1        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 1901035-01        | 2        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 191291911         | 1        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 20a20-f03-368130  | 1        |
| Phoenix                | Natriumcitrat | 3422              | 1        |
| Phönix                 | Natriumcitrat | 12045019          | 1        |
| Phönix                 | Natriumcitrat | 12045024          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge             | Spektren |
|-------------------------|---------------|--------------------|----------|
| Phönix                  | Natriumcitrat | 1205026-02         | 1        |
| Phönix                  | Natriumcitrat | 1807035-01         | 2        |
| Phönix                  | Natriumcitrat | 1807035-02         | 1        |
| Phönix                  | Natriumcitrat | 190890007          | 1        |
| Phönix                  | Natriumcitrat | 21002580012        | 1        |
| Phönix                  | Natriumcitrat | 22002778003        | 3        |
| Retest                  | Natriumcitrat | 1610016-01         | 1        |
| Röntgen                 | Natriumcitrat | 17323601           | 1        |
| Sanacoro W.E:15.05.1... | Natriumcitrat | 14112502           | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 13089308           | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 13089331           | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 1311035-01         | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 1436407            | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 17A26-B04-332866   | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 190890007          | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 21002580012        | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 2101007-01         | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | 2206011-01         | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcitrat | EuRho              | 1        |
| Test                    | Natriumcitrat |                    | 1        |
| TEST                    | Natriumcitrat |                    | 1        |
| Test                    | Natriumcitrat | 1234               | 1        |
| Test                    | Natriumcitrat | 12345              | 1        |
| Test                    | Natriumcitrat | 123456             | 1        |
| Unisan                  | Natriumcitrat | 1701029-01         | 1        |
| Unisan                  | Natriumcitrat | S/WReferenzUmstell | 1        |
| VDL;16.05.15;3,83EUR    | Natriumcitrat | 14369406           | 1        |
| wepa                    | Natriumcitrat | 1909020-01         | 1        |

- 220 061 Spektren von 1402 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 921 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 540             | 0              | 148 591         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 810             | 0              | 173 433         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1978            | 123            | 220 061         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2593 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 94,1456 % (> 94,0029 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20662     | 21839              | 6,83                      | 137,91                          |
| 20918     | 21670              | 8,68                      | 138,11                          |
| 21670     | 21670              | 0,00                      | 136,65                          |
| 21718     | 21670              | 4,07                      | 135,85                          |
| 21778     | 21670              | 5,52                      | 137,56                          |
| 21839     | 21839              | 0,00                      | 139,21                          |
| 21997     | 21997              | 0,00                      | 140,06                          |
| 22843     | 21997              | 9,09                      | 143,14                          |
| 22859     | 22859              | 0,00                      | 147,91                          |
| 22996     | 22996              | 0,00                      | 140,35                          |
| 25324     | 25324              | 0,00                      | 142,58                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumcromoglicat                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20775-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumcromoglicat; Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrii cromoglicinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumcromoglicat      | 10    | 12    | 13    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumbenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 97,45                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 11114501   | 20776     | 80       | 20110518   |
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 13232802   | 21375     | 20       | 1505352    |
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 13232802   | 21376     | 110      | 20130905   |
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 15224404   | 21990     | 60       | 20150625   |
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 20003498   | 25641     | 40       | 20201120*  |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1403017-01 | 21981     | 60       | 20140505   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1510018   | 22231     | 60       | 20151109*  |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1703027   | 23383     | 40       | 20170405*  |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2012005   | 25570     | 40       | 20210115*  |
| Fagron    | Natriumcromoglicat | 12C09-N02 | 20775     | 79       | 1401553    |
| Fagron    | Natriumcromoglicat | 13G24-N04 | 21260     | 40       | 20130515   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 629 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 502 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 530 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 173081     | 23855     | 30       |
| Caelo     | Natriumcromoglicat | 182657     | 24382     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1112003-01 | 20778     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1711024    | 23871     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 1811016    | 24424     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2004037    | 25268     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2007031    | 25454     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2211013    | 26432     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2306002    | 26767     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2306008    | 26768     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Natriumcromoglicat | 15C23-B01-307751 | 22972     | 40       |
| Fagron    | Natriumcromoglicat | 23A04-B02-224458 | 26608     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2211013          | 26432SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumcromoglicat | 2306002          | 26767SI   | 20       |
| Fagron    | Natriumcromoglicat | 23A04-B02-224458 | 26608SI   | 20       |

- 173 713 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz           | Charge      | Spektren |
|-------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Bombastus               | Natriumcromoglicat | 15414502    | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 12301102    | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 15224404    | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 16270705    | 3        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 17308104    | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 18265706    | 5        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 18265707    | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 20003498009 | 1        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 20003499001 | 2        |
| Caelo                   | Natriumcromoglicat | 5113A-02831 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumcromoglicat | 18265704    | 2        |
| E Plus                  | Natriumcromoglicat | 15414502    | 1        |
| Euro OTC                | Natriumcromoglicat | 1403017-01  | 1        |
| Euro OTC                | Natriumcromoglicat | 170302701   | 1        |
| Euro OTC                | Natriumcromoglicat | 1850002692  | 1        |
| Fagron                  | Natriumcromoglicat | 13E22-N11   | 1        |
| Fagron                  | Natriumcromoglicat | 13G24-N04   | 1        |
| Sanacorp                | Natriumcromoglicat | 20003499001 | 1        |

- 222 136 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcromoglicat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 628             | 1              | 148 502         |
| Typ B | 0              | 530             | 0              | 173 713         |
| Typ C | 0              | 26              | 0              | 222 136         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 99,8410 % (> 99,3641 %)  |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 76,9231 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20775     | 20775              | 0,00                      | 233,72                          |
| 20776     | 22231              | 41,61                     | 236,47                          |
| 21260     | 22231              | 15,02                     | 229,42                          |
| 21375     | 21375              | 0,00                      | 300,25                          |
| 21376     | 21375              | 23,45                     | 254,17                          |
| 21981     | 22231              | 26,13                     | 203,17                          |
| 21990     | 22231              | 22,97                     | 218,94                          |
| 22231     | 22231              | 0,00                      | 218,91                          |
| 23383     | 23383              | 0,00                      | 214,83                          |
| 25570     | 25570              | 0,00                      | 224,42                          |
| 25641     | 25641              | 0,00                      | 225,23                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumcyclamat                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20917-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas; Natrii cyclamicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumcyclamat         | 5     | 3     | 39    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumbenzoat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumdodecylsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 114,49                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumcyclamat | 12256803    | 20917     | 40       | 1401418    |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 12105622    | 21380     | 40       | 20120423   |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 182167      | 24379     | 40       | 20181023*  |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 20004287009 | 26234     | 40       | 20201216   |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 20004287009 | 26234SI   | 20       | 20201216   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Gatt-Koller | Natriumcyclamat | 23J00242 | 26702     | 40       | 20230308   |
| Gatt-Koller | Natriumcyclamat | 23J00242 | 26702SI   | 20       | 20230308   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumcyclamat | 16119302 | 23259     | 40       |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 170411   | 23853     | 40       |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 22003585 | 26716     | 40       |
| Caelo     | Natriumcyclamat | 22003585 | 26716SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 201 Spektren von 163 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz        | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------------|------------------|----------|
|                           | Natriumcyclamat | 20004287017      | 1        |
|                           | Natriumcyclamat | 22003585002      | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 10380915         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 11204205         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 14149602         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 15201601         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 15201606         | 2        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 15201608         | 4        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 15201614         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 16119302         | 4        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 16119302/2280217 | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 16119308         | 8        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 16119310         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17041102         | 8        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17362202         | 7        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17362203         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17362207         | 8        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17362208         | 8        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 179617362207     | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 17961821675      | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 18053101         | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 182167002        | 5        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 182167004        | 6        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 182167005        | 6        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 18216702         | 9        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 18216704         | 7        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 18216707         | 18       |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 200004287003     | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004278013      | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004285001      | 7        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287003      | 2        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287005      | 6        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287007      | 7        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287009      | 8        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287011      | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287013      | 2        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 20004287014      | 3        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 200042887005     | 1        |
| Caelo                     | Natriumcyclamat | 3092002          | 1        |
| Caerol/ Noweda            | Natriumcyclamat | 16119302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 20004287013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 18216704         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 182167004        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Natriumcyclamat | 20004287013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 182167005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumcyclamat | 20004285001      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 20004287003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumcyclamat | 20004287007      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz        | Charge       | Spektren |
|-------------------------|-----------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumcyclamat | 20004287014  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumcyclamat | 20004287007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 12105622     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 17362208     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 182167002    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 182167004    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 182167005    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 18216702     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 18216707     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 20004285001  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 20004287003  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumcyclamat | 20004287013  | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ ... | Natriumcyclamat | 16119308     | 1        |
| Euro OTC                | Natriumcyclamat | 16119302     | 1        |
| Phoenix                 | Natriumcyclamat | 787/03100611 | 1        |
| Phönix                  | Natriumcyclamat | 182167002    | 1        |

- 221 961 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 268 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclamat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 201             | 0              | 221 961         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 97,0149 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20917     | 20917              | 0,00                      | 180,82                          |
| 21380     | 20917              | 17,28                     | 178,43                          |
| 24379     | 24379              | 0,00                      | 183,25                          |
| 26234     | 24379              | 11,96                     | 182,11                          |
| 26702     | 20917              | 90,98                     | 179,64                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005937-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat; Natrii dihydrogenophosphas dihydricus; Natrii dihydrogenophosphoricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe            | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat | 3     | 3     | 9     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                          | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Borsäure                                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumdihydrogenphosphat                 | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Kaliumhydrogencarbonat                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliummonohydrogenphosphat               | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumhydrogencarbonat                  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 85,86                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 22001753 | 26560     | 40       | 20220706*  |
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 22001753 | 26560SI   | 20       | 20220706*  |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2106004  | 25786     | 50       | 20210624*  |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2204005  | 26101     | 40       | 20220517*  |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2204005  | 26101SI   | 20       | 20220517*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 961 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 21001537 | 25802     | 50       |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2109011  | 25817     | 50       |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2307018  | 26860     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 2307018  | 26860SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|----------|
|           | Natriumdihydrogenphosphat... | 22001753006 | 1        |
|           | Natriumdihydrogenphosphat... | 2204005-01  | 1        |
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 12198506    | 1        |
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 12198510    | 1        |
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 12198517    | 2        |
| Caelo     | Natriumdihydrogenphosphat... | 13D08-N25   | 1        |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 1209004-01  | 2        |
| Euro OTC  | Natriumdihydrogenphosphat... | 1305028-01  | 2        |
| Fagron    | Natriumdihydrogenphosphat... | 12L05-N05   | 1        |
| Gehe      | Natriumdihydrogenphosphat... | 12198510    | 1        |

- 222 149 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 299 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 170             | 0              | 148 961         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 13              | 0              | 222 149         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25786     | 25786              | 0,00                      | 96,22                           |
| 26101     | 26101              | 0,00                      | 57,88                           |
| 26560     | 26560              | 0,00                      | 55,29                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumedetat                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20937-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumedetat           | 7     | 14    | 224   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumcalciumedetat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumdodecylsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 110,65                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumedetat | 13142009  | 21362     | 40       | 20130524   |
| Caelo     | Natriumedetat | 161364    | 22465     | 60       | 20160504*  |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1609023   | 22915     | 40       | 20170106*  |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1812016   | 24414     | 40       | 20190116*  |
| Fagron    | Natriumedetat | 13E15-N05 | 20937     | 40       | 1402193    |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-325085 | 22926     | 40       | 20160713   |
| Fagron    | Natriumedetat | 22G15-B01-224176 | 26394     | 40       | 20220803   |
| Fagron    | Natriumedetat | 22G15-B01-224176 | 26394SI   | 20       | 20220803   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 640 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriumedetat | 172618     | 23663     | 40       |
| Caelo     | Natriumedetat | 20001878   | 25209     | 40       |
| Caelo     | Natriumedetat | 21001224   | 25803     | 40       |
| Caelo     | Natriumedetat | 22003154   | 26486     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1609023-01 | 22950     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1704011    | 23390     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1806007    | 24157     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1807025    | 24159     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1901032    | 24472     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 1909030    | 24958     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2004003    | 25168     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2008009    | 25314     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2205014 | 26188     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2209004 | 26335     | 40       |
| Caelo     | Natriumedetat | 172618  | 23818     | 40       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2205014 | 26188SI   | 20       |
| Euro OTC  | Natriumedetat | 2209004 | 26335SI   | 20       |

- 173 603 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 981 Spektren von 547 *Apo-Ident*-Kunden aus 236 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 224 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------|---------------|------------------|----------|
|                     | Natriumedetat |                  | 1        |
|                     | Natriumedetat | 13142009         | 1        |
|                     | Natriumedetat | 20004094011      | 1        |
|                     | Natriumedetat | 21001224017      | 1        |
|                     | Natriumedetat | 21122-F04-380679 | 1        |
|                     | Natriumedetat | 21I22-F04-380679 | 1        |
|                     | Natriumedetat | 21L06-B01        | 1        |
|                     | Natriumedetat | 22000319007      | 2        |
|                     | Natriumedetat | 22000319008      | 1        |
| Alliance Healthcare | Natriumedetat | 12181714         | 1        |
| Alliance Healthcare | Natriumedetat | 13E15-N05        | 2        |
| Alliance Healthcare | Natriumedetat | 21001224002      | 1        |
| Anzag               | Natriumedetat | 13K19-B02-290051 | 1        |
| Anzag               | Natriumedetat | 18H03-B04-358927 | 1        |
| apoident            | Natriumedetat | 1807044-01       | 1        |
| apomix              | Natriumedetat | 14G03-B05-307737 | 1        |
| Bombastus           | Natriumedetat |                  | 1        |
| Bombastus           | Natriumedetat | 16136404         | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat |                  | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 10887102         | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 11074608         | 2        |
| Caelo               | Natriumedetat | 11074703         | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181702         | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181703         | 3        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181704         | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181706         | 2        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181711         | 12       |
| Caelo               | Natriumedetat | 12181714         | 4        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12254507         | 2        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12345            | 1        |
| Caelo               | Natriumedetat | 12E16-N04        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz      | Charge               | Spektren |
|-----------|---------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Natriumedetat | 13/23-N03-3472312131 | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142002             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142004             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142008             | 6        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142009             | 11       |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142010             | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142014             | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142015             | 5        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13142018             | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13395002             | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13395007             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13E15-N05            | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13E15-N05            | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 13K19-B02-290051     | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 14031801             | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 1427006              | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 14270505             | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 14270506             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 14G03-B05-307737     | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15035603             | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15035604             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15116602             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15116603             | 15       |
| Caelo     | Natriumedetat | 1517E-01925          | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427703             | 15       |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427704             | 5        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427705             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427710             | 13       |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427712             | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427714             | 25       |
| Caelo     | Natriumedetat | 15427717             | 11       |
| Caelo     | Natriumedetat | 1547717              | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16110103/1           | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16136403             | 4        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16136404             | 5        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16337302             | 9        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16337305             | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16337312             | 23       |
| Caelo     | Natriumedetat | 16337313             | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16337316             | 14       |
| Caelo     | Natriumedetat | 166337312            | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 16F21-B02-327696     | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 17336102             | 22       |
| Caelo     | Natriumedetat | 17336107             | 5        |
| Caelo     | Natriumedetat | 17336115             | 24       |
| Caelo     | Natriumedetat | 17D25-B08            | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 17d25-b08-339881     | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 17D25-B08-341590     | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 17D25-B08-343253     | 2        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18007102             | 13       |
| Caelo     | Natriumedetat | 18007104             | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18007110             | 22       |
| Caelo     | Natriumedetat | 18007112             | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18007113             | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18H03-B03-353918     | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18H03-B04            | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18H03-B04-352162     | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18H03B04356574       | 1        |
| Caelo     | Natriumedetat | 18H03-B04-357771     | 3        |
| Caelo     | Natriumedetat | 191896007            | 21       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge              | Spektren |
|---------------------------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Natriumedetat | 19189603            | 7        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 200004094004        | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004094001         | 9        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004094002         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004094004         | 17       |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004094006         | 2        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004094011         | 4        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 20004424015         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224002         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224003         | 11       |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224005         | 7        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224006         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224013         | 6        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224015         | 7        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224017         | 4        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224019         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 21001224031         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 2100128002          | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 2101414             | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 22000319004         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 22000319007         | 4        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 220304NE            | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 2913M1925           | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 3211I-01925         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 3913A-01925         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 601EC350            | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 601EF200            | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 601EH014            | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | 92159379            | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | B03-3617200         | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | P-14011921/17336102 | 1        |
| Caelo                     | Natriumedetat | P-16061621/15427703 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 13142004            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 20004094004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Og   | Natriumedetat | 21001224017         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 12181711            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 20004094002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 21001224005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Natriumedetat | 17336115            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Natriumedetat | 21001224017         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 191896010           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 21000128002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 21001224017         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/sana | Natriumedetat | 21000128002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 16337316            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 18007112            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 191896007           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumedetat | 21001224005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 13142008            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 14270505            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 15427705            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 16337312            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 17336115            | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 1736115             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 18007102            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 18007104            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 18007110            | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 18007112            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 18007113            | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Natriumedetat | 191896007           | 13       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant            | Substanz      | Charge           | Spektren |
|----------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 19189603         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 20004094001      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 20004094004      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 20004094006      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 20004094011      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224013      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224015      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224017      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumedetat | 21001224019      | 1        |
| Carl Roth            | Natriumedetat | 159280302        | 1        |
| Celo/Noweda          | Natriumedetat | 18007102         | 1        |
| Ceolo                | Natriumedetat | 1909030-01       | 1        |
| Cranach-Apotheke     | Natriumedetat | 11a31-no6        | 1        |
| Delta Apotheke       | Natriumedetat | 18007102         | 2        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 13142018         | 2        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 15427703         | 1        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 16337312         | 1        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 190903001        | 1        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 1909030-01       | 2        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | 2004003-01       | 1        |
| Euro OTC             | Natriumedetat | E300033328       | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 11A31-N06        | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 11A31-N06Retest  | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 12E12-N04        | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 12E16-N04        | 2        |
| Fagron               | Natriumedetat | 12g25-n12        | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 12G25-N12        | 3        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13/23-N03        | 6        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13E15-B10-289034 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13E15-N05        | 10       |
| Fagron               | Natriumedetat | 13G15-N03        | 4        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13I23-N03        | 10       |
| Fagron               | Natriumedetat | 13I23-N03        | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19B02         | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19-B02        | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19-B02-289035 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13k19-b02-290051 | 2        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19B02290051   | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19-B02-290051 | 11       |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19-B02-290052 | 3        |
| Fagron               | Natriumedetat | 13K19-B02-296324 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05        | 5        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05_307737 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05-303420 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05-303422 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05-30773  | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05-307737 | 8        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03B05309971   | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 14G03-B05-309971 | 2        |
| Fagron               | Natriumedetat | 15D01-B05-315877 | 4        |
| Fagron               | Natriumedetat | 15D01-B05-317369 | 2        |
| Fagron               | Natriumedetat | 164599-0001      | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 16F21-B02        | 3        |
| Fagron               | Natriumedetat | 16F21-B02-323069 | 1        |
| Fagron               | Natriumedetat | 16F21-B02-323074 | 2        |
| Fagron               | Natriumedetat | 16F21-B02-324370 | 4        |
| Fagron               | Natriumedetat | 16f21b02325085   | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|----------|
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-325085 | 6        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-325891 | 3        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16f21-b02-327696 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21B02327696   | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-327696 | 5        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-329900 | 5        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16f21-b02-330959 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-332039 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-333607 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 16F21-B02-333610 | 3        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08        | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-334827 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-334827 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-336718 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-338202 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-339881 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25B08343253   | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-343253 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-B08-343254 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 17D25-Bo8-336718 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03            | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04        | 3        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-352162 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-353034 | 8        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-353918 | 6        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-355280 | 7        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18h03-b04-356574 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-356574 | 5        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-35674  | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-357771 | 7        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-357774 | 8        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18h03b04358927   | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03B04-358927  | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H03-B04-358927 | 5        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18H09-B04-355280 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03        | 5        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03-358930 | 13       |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03-358931 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14B03358934   | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03-358934 | 4        |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03-361720 | 16       |
| Fagron    | Natriumedetat | 18K14-B03-361721 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 20F23-F03        | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 20F23-F03-372618 | 6        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21/22-F04        | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 2122-F04-380679  | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 215I-01925       | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 218U-01925       | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21I22-F04        | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21I22-F04_380679 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21I22-F04-380105 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21I22F04380679   | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21I22-F04-380679 | 7        |
| Fagron    | Natriumedetat | 21L06-B01-217364 | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 352162           | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 361720           | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | -37261008        | 2        |
| Fagron    | Natriumedetat | 5012Q-01925      | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 5218Q-01925      | 1        |
| Fagron    | Natriumedetat | 5315A-01925      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant        | Substanz      | Charge           | Spektren |
|------------------|---------------|------------------|----------|
| Fagron           | Natriumedetat | 601EB174         | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EB262         | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EC350         | 2        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EE047         | 3        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EF172         | 4        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EF200         | 5        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EH014         | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601EI153         | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601H1300         | 2        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601H9118         | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 601HA062         | 6        |
| Fagron           | Natriumedetat | 813Q-01925       | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | 914E-01925       | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | B01-2173006      | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | B03-3617200      | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | B03-3617201      | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | F03-3726108      | 2        |
| Fagron           | Natriumedetat | F04-3806709      | 1        |
| Fagron           | Natriumedetat | NE5736385        | 1        |
| Fargo/Phönix     | Natriumedetat | 18K14-B03        | 1        |
| Fargo/Sana       | Natriumedetat | 20004094006      | 1        |
| Fargon/Noweda    | Natriumedetat | 18H03-B04-356574 | 2        |
| Fargon/Phönix    | Natriumedetat | B03-3617201      | 1        |
| Fargon           | Natriumedetat | 18H03-B04        | 1        |
| Fargon           | Natriumedetat | 18H03-B04-353034 | 1        |
| Fargron / Noweda | Natriumedetat | 16f21-b0-330959  | 1        |
| Fiebig           | Natriumedetat | 16F21-B02-327696 | 1        |
| Fiebig           | Natriumedetat | 18007110         | 1        |
| Fragon/Noweda    | Natriumedetat | 18H03-B04-358927 | 1        |
| Gehe             | Natriumedetat | 13142018         | 1        |
| Gehe             | Natriumedetat | 13E15-N05        | 1        |
| Gehe             | Natriumedetat | 15427710         | 1        |
| Kehr/Fargon      | Natriumedetat | 17d25-b08-343253 | 1        |
| kehr             | Natriumedetat | 17D25-B08-339881 | 1        |
| Noweda/Gehe      | Natriumedetat | 14G03-B05-307737 | 1        |
| Noweda           | Natriumedetat | 15427710         | 1        |
| Noweda           | Natriumedetat | 16337312         | 1        |
| Noweda           | Natriumedetat | 18K14-B03-361720 | 1        |
| Noweda           | Natriumedetat | 601H1300         | 1        |
| Noweda           | Natriumedetat | B03-3617200      | 1        |
| Phoenix Goettin  | Natriumedetat | 13G15-N03        | 1        |
| Phoenix Goettin  | Natriumedetat | 13G15-N03        | 1        |
| Phoenix          | Natriumedetat | 15427704         | 1        |
| Phoenix          | Natriumedetat | 16F21-B02-333607 | 1        |
| Phoenix          | Natriumedetat | 18007110         | 1        |
| Phoenix          | Natriumedetat | 3411             | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 11074702         | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 13142004         | 1        |
| phönix           | Natriumedetat | 13142018         | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 13E15-B10        | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 13G15-N03        | 1        |
| phönix           | Natriumedetat | 13K19-B02-290051 | 1        |
| phönix           | Natriumedetat | 15427703         | 1        |
| phönix           | Natriumedetat | 15427704         | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 164599-0001      | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 16F21-B02-327696 | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 18007110         | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 18H03-B04-353034 | 1        |
| Phönix           | Natriumedetat | 18K14-B03-358930 | 2        |
| Phönix           | Natriumedetat | 200471805        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz      | Charge            | Spektren |
|---------------------|---------------|-------------------|----------|
| Phönix              | Natriumedetat | 601ef200          | 1        |
| Röntgen             | Natriumedetat | 16337302          | 1        |
| Röntgen             | Natriumedetat | 20004094001       | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 12G25-N12         | 2        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 13E15-N05         | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 1505603           | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 164599-0001       | 1        |
| sanacorp            | Natriumedetat | 16F21-B02-324370  | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 17336115          | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 20004094004       | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 21i22-F04-380679  | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 22000319007       | 1        |
| Sanacorp            | Natriumedetat | 6/AKD14           | 1        |
| VDL                 | Natriumedetat | 22000319008       | 1        |
| Vincenten/ Sanacorp | Natriumedetat | 18K14-B03-3617200 | 1        |

- 221 181 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 076 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 640             | 0              | 173 603         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 980             | 1              | 221 181         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0625 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8981 % (> 99,5923 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20937     | 20937              | 0,00                      | 143,43                          |
| 21362     | 22465              | 5,21                      | 143,26                          |
| 22465     | 22465              | 0,00                      | 145,38                          |
| 22915     | 22915              | 0,00                      | 144,63                          |
| 22926     | 22465              | 8,04                      | 142,59                          |
| 24414     | 24414              | 0,00                      | 141,93                          |
| 26394     | 20937              | 7,35                      | 145,38                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumhyaluronat                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21036-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumhyaluronat; Hyaluronsäure-Natrium-Salz; Natrii hyaluronas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumhyaluronat       | 3     | 4     | 23    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                       | 56,32                  | –                              |
| :                                        | :                      | :                              |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 25,57                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 31,29                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 33,29                          |
| Reisstärke                               | >50                    | 37,93                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | >50                    | 38,58                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 39,96                          |
| Weizenstärke                             | >50                    | 43,09                          |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 44,69                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 53,22                          |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 54,96                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 54,99                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 58,77                          |
| Maisstärke                               | >50                    | 63,15                          |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 63,94                          |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 64,17                          |
| Oxalsäure                                | >50                    | 69,25                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 72,65                          |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 75,17                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 88,84                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 91,32                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 98,62                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 99,00                          |
| Fructose                                 | >50                    | 112,45                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 116,75                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 137,27                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 141,84                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 158,72                         |
| Estriol                                  | >50                    | 178,14                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 187,77                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz          | Charge | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|-------------------|--------|-----------|----------|------------|
| Kraeber & ... | Natriumhyaluronat | 3462   | 25495     | 40       | 20180723   |
| Kraeber & ... | Natriumhyaluronat | 3829   | 25496     | 40       | 2104160    |
| Kraeber & ... | Natriumhyaluronat | 3897   | 25497     | 40       | 20200408   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|--------------|-------------------|-------------|-----------|----------|
| Audor Pharma | Natriumhyaluronat | AP30101404H | 22262     | 60       |
| Audor Pharma | Natriumhyaluronat | AP30101702H | 23602     | 40       |
| Caelo        | Natriumhyaluronat | 172347      | 23620     | 40       |
| Euro OTC     | Natriumhyaluronat | L1302028-01 | 21036     | 40       |
| Euro OTC     | Natriumhyaluronat | L1302028-01 | 21074     | 60       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz          | Charge      | Spektren |
|-------------------|-------------------|-------------|----------|
| Audor Pharma      | Natriumhyaluronat | A0397074    | 1        |
| Audor Pharma      | Natriumhyaluronat | AP30101305H | 2        |
| Audor Pharma      | Natriumhyaluronat | AP30101404H | 2        |
| Audor Pharma      | Natriumhyaluronat | AP30101505H | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 1263303     | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 14188702    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 14364706    | 2        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 15204901    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 15204903    | 3        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 15448803    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 16246703    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 17234701    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 17234702    | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 193031002   | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 21000131002 | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 2100131002  | 1        |
| Caelo             | Natriumhyaluronat | 21002684002 | 4        |
| Calo/AHD          | Natriumhyaluronat | 14364704    | 1        |
| Euro OTC          | Natriumhyaluronat | L1512025-01 | 2        |
| Euro OTC          | Natriumhyaluronat | L1710023-02 | 3        |
| Euro OTC          | Natriumhyaluronat | L1907021-01 | 1        |
| Fagron            | Natriumhyaluronat | L1311012-01 | 1        |
| Fisher Scientific | Natriumhyaluronat | A0387534    | 1        |

- 222 128 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 285 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumhyaluronat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| Typ B | 0              | 99              | 141            | 174 003         |
| Typ C | 0              | 12              | 22             | 222 128         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 41,2500 % (> 40,0000 %)  |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 35,2941 % (> 26,4706 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25495     | 25496              | 11,77                     | 53,78                           |
| 25496     | 25496              | 0,00                      | 55,75                           |
| 25497     | 25496              | 15,26                     | 54,24                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22602-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas natricus; Natrium methylparahydroxybenzoicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]

Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]

AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe        | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 4     | 1     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Methyl-4-hydroxybenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumbenzoat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Propyl-4-hydroxybenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol | 136,97                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 15358708 | 22602     | 40       | AR-16-FG-015095-01 |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 15358708 | 22603     | 40       | 20151127   |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 15358713 | 23093     | 40       | 20151127   |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 170519   | 23289     | 40       | 20170308*  |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 191439   | 24726     | 40       | 20190628*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 15358709 | 22776     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                       | Charge   | Spektren |
|-----------|--------------------------------|----------|----------|
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 17051903 | 2        |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 18060801 | 1        |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 18060803 | 1        |
| Caelo     | Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | 19143902 | 2        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22602     | 22602              | 0,00                      | 309,72                          |
| 22603     | 22602              | 7,10                      | 314,82                          |
| 23093     | 22602              | 13,22                     | 319,99                          |
| 23289     | 23289              | 0,00                      | 344,38                          |
| 24726     | 24726              | 0,00                      | 287,37                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumsalicylat                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21037-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat; Natrii salicylas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumsalicylat        | 4     | 2     | 7     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Methylsalicylat      | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Natriumalginat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumbenzoat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumdodecylsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol                  | 73,98                  | 16,20                          |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 50,47                          |
| Benzoessäure               | >50                    | 51,09                          |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 104,30                         |
| Eosin gelblich             | >50                    | 156,74                         |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 261,41                         |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 580,74                         |
| Tannin                     | >50                    | 1207,07                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz         | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-------------|------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo       | Natriumsalicylat | 12158307 | 21037     | 40       | 1403225    |
| Caelo       | Natriumsalicylat | 13140513 | 21689     | 60       | 20130531   |
| Caelo       | Natriumsalicylat | 163053   | 23052     | 40       | 20161118*  |
| Gatt-Koller | Natriumsalicylat | 22J02278 | 26705     | 40       | 20221206   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant   | Substanz         | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-------------|------------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo       | Natriumsalicylat | 16305301    | 22879                | 40       |
| Caelo       | Natriumsalicylat | 20002958001 | 25428                | 40       |
| Gatt-Koller | Natriumsalicylat | 22J02278    | 26705SI <sup>†</sup> | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 7 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Natriumsalicylat | 18061305         | 1        |
| Caelo                   | Natriumsalicylat | 20002958001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Natriumsalicylat | 20004439001      | 2        |
| Fagron                  | Natriumsalicylat | 102091210        | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX     | Natriumsalicylat | 4853/11124512    | 1        |
| Gehe                    | Natriumsalicylat | 13G31-B03-287961 | 1        |
| Phoenix                 | Natriumsalicylat | 12158309         | 1        |

- 222 154 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 301 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumsalicylat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 8               | 0              | 222 154         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-proben-ID</b> | <b>Abstand zur Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| 21037            | 21037                     | 0,00                             | 197,08                                 |
| 21689            | 21037                     | 5,52                             | 196,92                                 |
| 23052            | 23052                     | 0,00                             | 185,82                                 |
| 26705            | 21037                     | 26,71                            | 181,70                                 |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Natriumtetraborat                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20179-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Natriumtetraborat       | 9     | 12    | 28    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumbenzoat                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumperborat, wasserhaltiges | Validierung mit Typ C-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                 | 48,10                  | —                              |
| Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat | 72,67                  | —                              |
| ⋮                                  | ⋮                      | ⋮                              |
| Magnesiumcitrat                    | >50                    | 56,55                          |
| Riboflavinphosphat-Natrium         | >50                    | 59,75                          |
| Gentamicinsulfat                   | >50                    | 128,46                         |
| Carbomere                          | >50                    | 149,14                         |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat            | >50                    | 184,09                         |
| Zinkgluconat                       | >50                    | 196,59                         |
| Neomycinsulfat                     | >50                    | 375,12                         |
| Tobramycinsulfat                   | >50                    | 443,33                         |
| Finasterid                         | >50                    | 1614,05                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Natriumtetraborat | 13290118   | 21438     | 60       | 1412042    |
| Caelo     | Natriumtetraborat | 161372     | 22475     | 60       | 20160624*  |
| Caelo     | Natriumtetraborat | 161372     | 22621     | 40       | 20160624*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1404025-01 | 21656     | 60       | 20140514   |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1507024    | 21854     | 60       | 20150730*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1510032    | 22235     | 60       | 20151118*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1711002    | 23892     | 40       | 20171128*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2004009    | 25150     | 40       | 20200511*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2008006    | 25350     | 40       | 20200904*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2107002    | 25770     | 40       | 20210727*  |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2107002    | 25770SI   | 40       | 20210727*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 591 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 860 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Natriumtetraborat | 21000651002 | 25985                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1603043     | 22508                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1607036     | 22713                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1701046     | 22990                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 1804014     | 24093                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2111003     | 25895                | 50       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202006     | 25944                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202007     | 25956                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202005     | 25968                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2209019     | 26334                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2307005     | 26885                | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2310017     | 27000                | 40       |
| Caelo     | Natriumtetraborat | 21000651002 | 25985SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2008006     | 25350SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2111003     | 25895SI              | 50       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202006     | 25944SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202007     | 25956SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2202005     | 25968SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2209019     | 26334SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2307005     | 26885SI              | 40       |
| Euro OTC  | Natriumtetraborat | 2310017     | 27000SI              | 40       |

- 173 383 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 50 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz          | Charge     | Spektren |
|----------------|-------------------|------------|----------|
| Borax Francais | Natriumtetraborat | 1402002-01 | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 11369431   | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 1309032-01 | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 13290118   | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 14310905   | 2        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 150702401  | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 1607036-01 | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 16081801   | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 16137201   | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 16137205   | 1        |
| Caelo          | Natriumtetraborat | 21051402   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz          | Charge        | Spektren |
|--------------------------|-------------------|---------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Natriumtetraborat | 20000902001   | 1        |
| EuRho                    | Natriumtetraborat | 1607036-01    | 2        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat |               | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 130203401     | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1302034-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1309032-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 13111207      | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1408006-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1503043-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1507024-01    | 3        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 160304301     | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1607036-01    | 2        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1701046-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1711002-01    | 7        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 1804014-01    | 3        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 2004009-01    | 1        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 2008006-01    | 3        |
| Euro OTC                 | Natriumtetraborat | 2107002-01    | 2        |
| Euro/Alliance Healthcare | Natriumtetraborat | 171100201     | 1        |
| Fagron                   | Natriumtetraborat | 12H09-N03     | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix    | Natriumtetraborat | 6187/01142114 | 1        |
| Phoenix                  | Natriumtetraborat | 1603043-01    | 1        |
| Sanacorp                 | Natriumtetraborat | 171100201     | 1        |

- 222 112 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 279 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumtetraborat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 540             | 0              | 148 591         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 860             | 0              | 173 383         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 50              | 0              | 222 112         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3023 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 88,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21438     | 21438              | 0,00                      | 128,11                          |
| 21656     | 22475              | 8,25                      | 129,68                          |
| 21854     | 21854              | 0,00                      | 112,94                          |
| 22235     | 22235              | 0,00                      | 114,62                          |
| 22475     | 22475              | 0,00                      | 125,41                          |
| 22621     | 22621              | 0,00                      | 122,86                          |
| 23892     | 23892              | 0,00                      | 101,63                          |
| 25150     | 25150              | 0,00                      | 127,78                          |
| 25350     | 25350              | 0,00                      | 101,94                          |
| 25770     | 25770              | 0,00                      | 127,72                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Neomycinsulfat                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20544-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Neomycinsulfat          | 10    | 5     | 214   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Gentamicinsulfat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tobramycinsulfat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 55,07                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Tobramycinsulfat           | 57,87                  | 29,07                          |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 58,91                          |
| Riboflavinphosphat-Natrium | >50                    | 63,33                          |
| Zinkgluconat               | >50                    | 91,15                          |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 115,08                         |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 121,48                         |
| Carbomere                  | >50                    | 152,19                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 409,18                         |
| Finasterid                 | >50                    | 1465,46                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062923         | 21814     | 60       | AR-15-FG-016581-01 |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062923         | 22276     | 45       | 20130315           |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 161650           | 23856     | 30       | 20160629*          |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20002248         | 25643     | 40       | 20200923*          |
| Euro OTC  | Neomycinsulfat | 1303033-03       | 21771     | 60       | AR-15-FG-016582-01 |
| Euro OTC  | Neomycinsulfat | 1601046          | 22381     | 45       | 20160212*          |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 14C27-B05-302516 | 21894     | 60       | 1604527            |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 14C27-B05-302517 | 21961     | 60       | 20140418           |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 19G23-B03-364716 | 25185     | 40       | 20191007           |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 22E11-B04-224107 | 26286     | 40       | 20220627           |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219531 | 26664     | 40       | 20230310           |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219531 | 26664SI   | 20       | 20230310           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 591 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Neomycinsulfat | 15237602         | 22389                | 40       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 23000856         | 26894                | 40       |
| Euro OTC  | Neomycinsulfat | 1802005          | 23952                | 40       |
| Euro OTC  | Neomycinsulfat | 1903022          | 24642                | 40       |
| Euro OTC  | Neomycinsulfat | 2003021          | 25280                | 40       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 23000856         | 26894SI              | 20       |
| Fagron    | Neomycinsulfat | 22E11-B04-224107 | 26286SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1155 Spektren von 505 *Apo-Ident*-Kunden aus 230 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 214 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz       | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------------|------------------|----------|
|                           | Neomycinsulfat | 1303033-03       | 1        |
|                           | Neomycinsulfat | 13G09-N07        | 1        |
|                           | Neomycinsulfat | 2100321600       | 1        |
|                           | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219532 | 2        |
|                           | Neomycinsulfat | 23D14-B03-232374 | 1        |
| AHD/Euro                  | Neomycinsulfat | 160104602        | 1        |
| AHD/Euro                  | Neomycinsulfat | 1802005          | 1        |
| AHD                       | Neomycinsulfat | 11/19-N14        | 1        |
| AHD                       | Neomycinsulfat | 14A31-B02-294698 | 2        |
| AHD                       | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 2        |
| Alliance Health 13.01.204 | Neomycinsulfat | 1303033-01       | 2        |
| Alliance Healthcare       | Neomycinsulfat | 1102043-03       | 1        |
| Alliance                  | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| ApBetrO/Noweda            | Neomycinsulfat | 200302-02        | 1        |
| apo-ident.;4,45EUR; Sa... | Neomycinsulfat | 1601046-01       | 1        |
| Ashland/Sanacorp          | Neomycinsulfat | 1303033-02       | 1        |
| aurica/phoenix            | Neomycinsulfat | 1102043-02       | 1        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 10157505         | 3        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 10206300         | 1        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 1102043-02       | 1        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 11C21-N10        | 1        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 12175401         | 4        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 12276405         | 1        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 12276410         | 2        |
| Caelo                     | Neomycinsulfat | 1303033-02       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------|------------------|----------|
| Caelo     | Neomycinsulfat | 130303303        | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1303033-03       | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062905         | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062908         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062921         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062922         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13062923         | 6        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13D10N05         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 13G09-N07        | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 14A31-B02-294696 | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1502004-01       | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1502004-03       | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 15237602         | 7        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 15298902         | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 15J09-B04-314015 | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 15J27-B07-321372 | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1601046          | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1601046-01       | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122601         | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122611         | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122612         | 8        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122617         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122618         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16122623         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165004         | 4        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165006         | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165008         | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165014         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 161650145351     | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165015         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165016         | 15       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165017         | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16165018         | 7        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 16B10-B50-328165 | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 17F12-B04-340237 | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18018704         | 7        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 180200501        | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 9        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161303         | 14       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161304         | 4        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161305         | 6        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161307         | 17       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161309         | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18161310         | 8        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18A25-B05-346135 | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18A25-B05-346138 | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18G28B05352957   | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 18G28B05354472   | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 191849001        | 6        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 191849003        | 8        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 19184903         | 15       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20000391004      | 6        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 200003914004     | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20004305001      | 11       |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20004305005      | 5        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20004305006      | 3        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 2003021-02       | 2        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 20E13-F-03       | 1        |
| Caelo     | Neomycinsulfat | 21003216005      | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 21003216006      | 3               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 21003216022      | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 21003216023      | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 21003216025      | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 21003216027      | 3               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 24111203         | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 3345             | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 5/AKD35          | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 5/AKD36          | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 563313062905     | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 8718             | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 9051402          | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | 9105316          | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | L34419           | 1               |
| Caelo                     | Neomycinsulfat  | N05780           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 11/19-N14        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 19184903         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 20004305005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Neomycinsulfat  | 21003216026      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 21003216006      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 19184903         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 18161310         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Neomycinsulfat  | 21003216005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 18018704         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 18161305         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 18161307         | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 191849001        | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 19184903         | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 20000391004      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 20004305001      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 20004305005      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 20004305006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 21003216005      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 21003216022      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Neomycinsulfat  | 21003216026      | 2               |
| Caesar Loretz             | Neomycinsulfat  | 19184903         | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH,1...   | Neomycinsulfat  | 16122612         | 1               |
| Caesar&loretz,AHC,05...   | Neomycinsulfat  | 15237602         | 1               |
| caesar&loretz,AHC,7.3.16  | Neomycinsulfat  | 13062923         | 1               |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Neomycinsulfat  | 12C13-N04        | 1               |
| Caesar&Loretz/Noweda      | Neomycinsulfat  | 15298904         | 1               |
| Cealo/AHD                 | Neomycinsulfat  | 15J09-B04-314017 | 1               |
| Cealo                     | Neomycinsulfat  |                  | 1               |
| cealo                     | Neomycinsulfat  | 1502004-03       | 1               |
| Ebert & Jacobi            | Neomycinsulfat  | 1601046-01       | 1               |
| Eur Rho Gehe              | Neomycinsulfat  | 2003021-01       | 1               |
| EuRho / Fiebig            | Neomycinsulfat  | 2003021-02       | 1               |
| EuRho/Sanacorp            | Neomycinsulfat  | 1102043-03       | 1               |
| EuRho/Sanacorp            | Neomycinsulfat  | 1502004-01       | 2               |
| EuRho                     | Neomycinsulfat  | 1102043-02       | 1               |
| EuRho                     | Neomycinsulfat  | 1601046-01       | 1               |
| Eurho                     | Neomycinsulfat  | 1601046-02       | 1               |
| EuRho                     | Neomycinsulfat  | 1802005-01       | 2               |
| euRho                     | Neomycinsulfat  | 1903022-01       | 1               |
| EuRho                     | Neomycinsulfat  | 2003021-01       | 2               |
| EuRho                     | Neomycinsulfat  | 2003021-02       | 1               |
| Euro OTC                  | Neomycinsulfat  | 1102043          | 2               |
| Euro OTC                  | Neomycinsulfat  | 1102043-01       | 3               |
| Euro OTC                  | Neomycinsulfat  | 1102043-02       | 7               |
| Euro OTC                  | Neomycinsulfat  | 1102043-03       | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz       | Charge        | Spektren |
|---------------|----------------|---------------|----------|
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1303001-03    | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1303033-01    | 10       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1303033-02    | 15       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1303033-03    | 17       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1502004       | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1502004-01    | 19       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1502004-02    | 4        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1502004-03    | 22       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 151116N       | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601042       | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601045-01    | 2        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601046       | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 160104601     | 3        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601046-01    | 37       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601046-02    | 41       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1601046-1     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 160146-02     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 16019046-01   | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 18020005-01   | 2        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 180200501     | 2        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1802005-01    | 136      |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1802-005-01   | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 180205-01     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1802095       | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 190302-01     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1903022       | 3        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 1903022-01    | 18       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 191001209     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 2003021       | 3        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 200302101     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 2003021-01    | 32       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 200302102     | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 2003021-02    | 56       |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 3021-012      | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | 3519A-01926   | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | G73890        | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | L34419        | 4        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | N05780        | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | w13203        | 1        |
| Euro OTC      | Neomycinsulfat | W13203        | 2        |
| euro//Noweda  | Neomycinsulfat | 1601046-02    | 1        |
| Euro/Phönix   | Neomycinsulfat | 1502004-01    | 1        |
| Euro/Phönix   | Neomycinsulfat | 1502004-03    | 1        |
| Euro/Phönix   | Neomycinsulfat | 2003021-01    | 1        |
| Euro/Sanacorp | Neomycinsulfat | 1601046-02    | 1        |
| Euro/Sanacorp | Neomycinsulfat | 1661046-02    | 2        |
| Euro/Sanacorp | Neomycinsulfat | 1802005-01    | 2        |
| Euro/Sanacorp | Neomycinsulfat | 2003021-01    | 1        |
| euro          | Neomycinsulfat | 1502004-02    | 2        |
| Euroo/Noweda  | Neomycinsulfat | 2003021-01    | 1        |
| Eurp          | Neomycinsulfat | 2003021       | 1        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 100810-112-91 | 1        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 10121-N01     | 1        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 11/19-N14     | 4        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 116M-01926    | 1        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 11C21-N10     | 3        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 12C13-N04     | 4        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 12H23-N04     | 6        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 12I19-N14     | 1        |
| Fagron        | Neomycinsulfat | 13D10-N05     | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13D10-N05         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13G09-N06         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13G09N07          | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13G09-N07         | 16              |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13G09-N070129/340 | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13K15-B33-288069  | 3               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 13K15-B33-288073  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31B02          | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02         | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31B02294696    | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02-294696  | 5               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02-294697  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02-294698  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02-296724  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14A31-B02-302519  | 5               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14C27-B05         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14c27-B05-302516  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14C27-B05-302516  | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 14C27-B05-302517  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15/27-B07-321372  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 1502004-01        | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 1502004-03        | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15i09-B04-314015  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J09-B04         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15j09-b04-314015  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J09-B04314015   | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J09-B04-314015  | 5               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J09-B04-314017  | 5               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J27-B07         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J27-B07-321372  | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 15J09-B04-314017  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16A20-B01-327433  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16A20-B10         | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16A20-B10-324346  | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16A20-B10-327433  | 2               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16b10-b50         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16B10-B50         | 3               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16B10-B50-328165  | 10              |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 16B28-B05-352957  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17B14-B08         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17B14-B08-334000  | 3               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17F12-804         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17F12-B04         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17f12-b04-340237  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17F12-B04-340237  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 17G05-B04         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 180200501         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 1802005-01        | 6               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 183360-0009       | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18A25-B05-346136  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18A25-B05-346138  | 4               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18A25-B-05-346138 | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18G28B05          | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18G28-B05         | 3               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18g28-b05-352953  | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18G28-B05-352953  | 5               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18G28-B05-352957  | 4               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 18G28-B05-354472  | 7               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 19G23-B03         | 1               |
| Fagron           | Neomycinsulfat  | 19G23-B03-364716  | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz       | Charge           | Spektren |
|----------------|----------------|------------------|----------|
| Fagron         | Neomycinsulfat | 19G23-B03-364717 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 19G23-B03-364720 | 4        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 19G23-B03-364717 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 19G23-B03-364720 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 19i23-b04-195473 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01        | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370834 | 2        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370836 | 6        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29F01370841   | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370841 | 3        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370842 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370836 | 2        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20D08-B07-200574 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20do8-b07-200574 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20do8-b07-201750 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 20E13-F03-371373 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 21D30-F06        | 2        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 21D30-F06-378610 | 2        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 21D30-F06-378614 | 8        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 21D30-F06-378614 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 22E12-B10-224471 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 23A09-B07-229452 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219531 | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 352954           | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | 4312I-01926      | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | b03-364717       | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | F08469           | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | F08469           | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | M71862           | 2        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | NMZ11006K        | 1        |
| Fagron         | Neomycinsulfat | X51344           | 1        |
| Fargon / AHD   | Neomycinsulfat | 18G28-B05-354472 | 1        |
| Fargon         | Neomycinsulfat | 15j27-b07-321372 | 1        |
| fargron        | Neomycinsulfat | 14A31-B02-294698 | 1        |
| Fiebig         | Neomycinsulfat | 1502004-03       | 2        |
| Fragon/Phoenix | Neomycinsulfat | 15J09-B04_322943 | 1        |
| Gehe 23.11.18  | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| Gehe Apo-ident | Neomycinsulfat | 200302102        | 2        |
| GEHE           | Neomycinsulfat | 1502001-03       | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 1601046-01       | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 1        |
| GEHE           | Neomycinsulfat | 160104602        | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| GEHE           | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| gehe           | Neomycinsulfat | 183360-0009      | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 183360-0009      | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 194A-01926       | 1        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 2003021-02       | 2        |
| Gehe           | Neomycinsulfat | 2100321606       | 1        |
| Geibo/EuRho    | Neomycinsulfat | 180200501        | 1        |
| Geibo/EuRho    | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| Hageda         | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 1        |
| HenryLamotte   | Neomycinsulfat | 1502004-01       | 1        |
| Jenne          | Neomycinsulfat | 15237602         | 1        |
| Jenne          | Neomycinsulfat | 20004305006      | 1        |
| Kehr           | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 1        |
| Land/Phönix    | Neomycinsulfat | 13062905         | 2        |
| Nachprüfung    | Neomycinsulfat | 2082019-7        | 1        |
| Noweda/Euro    | Neomycinsulfat |                  | 1        |
| Noweda         | Neomycinsulfat | 10157505         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz       | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|----------------|------------------|----------|
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 1102043-02       | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 15298902         | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 160104601        | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 16165016         | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 3        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 191849001        | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 20004305001      | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 20A29-F01-370841 | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219531 | 1        |
| Noweda                      | Neomycinsulfat | 23D14-B03-232374 | 1        |
| Pfizer USA / Phönix         | Neomycinsulfat | 1303033-02       | 1        |
| Pfizer USA/ Phönix          | Neomycinsulfat | DC3552           | 1        |
| Pfizer USA/Phoenix          | Neomycinsulfat | 2003021-21       | 1        |
| Pfizer usa                  | Neomycinsulfat | 160104601        | 1        |
| Pfizer USA                  | Neomycinsulfat | 2003021          | 1        |
| Pfizer USA                  | Neomycinsulfat | DC3552           | 1        |
| Pfizer/Euro OCT Pharma      | Neomycinsulfat | 1102043-02       | 2        |
| Pfizer/Noweda               | Neomycinsulfat | W13203           | 1        |
| Ph/Euro                     | Neomycinsulfat | 18020501         | 1        |
| Pharmacia & Upjohn C...     | Neomycinsulfat | 16165017         | 1        |
| Pharmacia & Upjohn C...     | Neomycinsulfat | 16122623         | 1        |
| phnoix                      | Neomycinsulfat | 130303301        | 1        |
| phoenix 13.11.14            | Neomycinsulfat | 1303033-03       | 1        |
| Phoenix                     | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 2        |
| Phoenix                     | Neomycinsulfat | 2003021-01       | 1        |
| Phönix Euro 23.6.21         | Neomycinsulfat | 2003021-01       | 1        |
| Phönix                      | Neomycinsulfat | 13D10-N05        | 1        |
| Phönix                      | Neomycinsulfat | 1601046-02       | 1        |
| Phönix                      | Neomycinsulfat | 1802005-01       | 3        |
| Phönix                      | Neomycinsulfat | 18A25B05-346138  | 1        |
| Sanacop/Pharma              | Neomycinsulfat | 15J27B07-321372  | 1        |
| Sanacorp 05.07.2019 5,90EUR | Neomycinsulfat | 18G28-B05-354472 | 1        |
| Sanacorp/EuRho              | Neomycinsulfat | 1601046-01       | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 15298902         | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 16165016         | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 180200501        | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 2003021-02       | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 23C10-B04-219532 | 1        |
| Sanacorp                    | Neomycinsulfat | 23D14-B03-232374 | 1        |
| Sichuan Long March P...     | Neomycinsulfat | SC-NM-20180109   | 1        |
| Sichuan Long March P...     | Neomycinsulfat | SC-NM-20190123   | 3        |
| Sichuan/Noweda              | Neomycinsulfat | SC-NM-20200410   | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll      | Neomycinsulfat | 19/12            | 1        |
| Taoasis/Phoenix             | Neomycinsulfat | 1502004-01       | 1        |
| VDL;24.6.14; 3,55EUR        | Neomycinsulfat | 1303033-02       | 2        |
| VDL;9.12;3,55;              | Neomycinsulfat | 1303033-03       | 1        |

- 221 007 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 081 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neomycin-sulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 540             | 0              | 148 591         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1145            | 10             | 221 007         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8889 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,1342 % (> 98,8745 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21771     | 21771              | 0,00                      | 114,67                          |
| 21814     | 21814              | 0,00                      | 122,12                          |
| 21894     | 21894              | 0,00                      | 94,00                           |
| 21961     | 21814              | 19,94                     | 119,80                          |
| 22276     | 21814              | 3,43                      | 121,79                          |
| 22381     | 22381              | 0,00                      | 131,21                          |
| 23856     | 23856              | 0,00                      | 78,22                           |
| 25185     | 22381              | 8,33                      | 139,52                          |
| 25643     | 25643              | 0,00                      | 112,94                          |
| 26286     | 21771              | 10,66                     | 118,70                          |
| 26664     | 22381              | 15,13                     | 140,94                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Neostigminbromid                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20717-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Neostigminbromid        | 5     | 3     | 12    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dequaliniumchlorid | 113,51                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------|-----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Neostigminbromid | 10144105  | 20717     | 40       | 20100616           |
| Caelo     | Neostigminbromid | 12172304  | 20990     | 40       | 1403163            |
| Caelo     | Neostigminbromid | 14256802  | 21816     | 60       | AR-15-FG-014460-01 |
| Caelo     | Neostigminbromid | 14256802  | 21816SI   | 60       | AR-15-FG-014460-01 |
| Caelo     | Neostigminbromid | 15228101  | 21919     | 60       | 20151002           |
| Caelo     | Neostigminbromid | 15228101  | 21919SI   | 60       | 20151002           |
| Caelo     | Neostigminbromid | 193083001 | 25390     | 40       | 20191213           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.



- 148 771 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge    | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|-----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Neostigminbromid | 171319    | 23369                | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 17131901  | 23373                | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 22000195  | 26012                | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 171319    | 23369SI              | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 17131901  | 23373SI              | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 193083001 | 25390SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Neostigminbromid | 22000195  | 26012SI              | 40       |

- 173 963 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant        | Substanz         | Charge      | Spektren |
|------------------|------------------|-------------|----------|
| Caelo            | Neostigminbromid | 12172301    | 1        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 12172304    | 1        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 13177201    | 1        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 13177203    | 2        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 13177206    | 6        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 131772303A  | 1        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 131772303B  | 1        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 14256802    | 3        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 15228101    | 3        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 15228103    | 2        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 17131901    | 4        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 17131903    | 4        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 18024902    | 4        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 193083001   | 3        |
| Caelo            | Neostigminbromid | 20003839001 | 1        |
| Gehe             | Neostigminbromid | 12172301    | 1        |
| Gehe             | Neostigminbromid | 12172307    | 1        |
| Gehe             | Neostigminbromid | 13177201    | 1        |
| Hetterich/Noewda | Neostigminbromid | 17131901    | 1        |
| Sanacorp         | Neostigminbromid | 18024902    | 1        |

- 222 120 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neostigminbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 280             | 0              | 173 963         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 42              | 0              | 222 120         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 85,7143 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20717     | 20990              | 6,99                      | 154,59                          |
| 20990     | 20990              | 0,00                      | 156,68                          |
| 21816     | 21816              | 0,00                      | 183,33                          |
| 21919     | 21816              | 27,77                     | 171,63                          |
| 25390     | 20990              | 37,50                     | 167,49                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nichtionische emulgierende Alkohole                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20467-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alcoholes emulsificantes nonionici; Rofetan<sup>®</sup> NS

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe             | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| Nichtionische emulgierende Alkohole | 9     | 3     | 24    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Emulgierender Cetylstearylalkohol (...) | 22,37                  | —                              |
| Emulgade® 1000 NI                       | 31,34                  | —                              |
| Glycerolmonostearat, emulgierend        | 43,85                  | —                              |
| Cetylstearylalkohol                     | 47,83                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|---------------|-----------|----------|------------|
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010216 | 23274     | 40       | 20160718   |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010618 | 24695     | 40       | 20180925   |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010419 | 25391     | 40       | 20190527   |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010720 | 26585     | 40       | 20220722   |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010720 | 26585SI   | 20       | 20220722   |
| Bombastus | Nichtionische emulgierend... | 19001210      | 24644     | 40       | 20190221   |
| Bombastus | Nichtionische emulgierend... | 19001210      | 24664     | 40       | 20190221   |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 13413001      | 21069     | 40       | 1405257    |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 13413001      | 21524     | 40       | 20140116   |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 182021        | 24282     | 40       | 20180725*  |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 20002375001   | 25511     | 40       | 20200731   |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 21001521      | 25695     | 50       | 20210518*  |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 470 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 661 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------------|-----------|----------|
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 162231        | 22745     | 40       |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 171836        | 23576     | 40       |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 22003308004   | 26735     | 40       |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010720 | 25864     | 50       |
| apomix    | Nichtionische emulgierend... | NS-8350010720 | 25864SI   | 10       |
| Caelo     | Nichtionische emulgierend... | 22003308004   | 26735SI   | 20       |

- 174 043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 66 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                     | Charge             | Spektren |
|----------------------|------------------------------|--------------------|----------|
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 18005087P-190119-2 | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 18005087P-190315-2 | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 19001210           | 2        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 267575             | 2        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 274059             | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 278281             | 4        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 284009             | 2        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 292319             | 8        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 295568             | 6        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 2995568            | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 304997             | 5        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 3066               | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 306665             | 1        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 306666             | 8        |
| Bombastus            | Nichtionische emulgierend... | 311625             | 2        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 12254402           | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 14241503           | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 15287902           | 3        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 18202102           | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 19045201           | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 20002375001        | 4        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 20002375003        | 2        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 2002375001         | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 21091302           | 1        |
| Caelo                | Nichtionische emulgierend... | 311625             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Nichtionische emulgierend... | 18202102           | 1        |
| E Plus               | Nichtionische emulgierend... | 17043701           | 1        |
| L11                  | Nichtionische emulgierend... | 17043701           | 1        |
| L31                  | Nichtionische emulgierend... | 16223104           | 1        |
| Phönix               | Nichtionische emulgierend... | 274059             | 1        |

- 222 096 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 283 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nichtionische emulgierende Alkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 470             | 0              | 148 661         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 66              | 0              | 222 096         |



Die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 90,9091 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21069     | 21069              | 0,00                      | 45,73                           |
| 21524     | 25695              | 10,77                     | 37,48                           |
| 23274     | 24282              | 13,41                     | 46,00                           |
| 24282     | 24282              | 0,00                      | 53,99                           |
| 24644     | 24282              | 12,12                     | 47,57                           |
| 24664     | 24282              | 12,17                     | 52,10                           |
| 24695     | 25695              | 7,43                      | 44,32                           |
| 25391     | 21069              | 17,85                     | 31,34                           |
| 25511     | 24282              | 26,77                     | 59,71                           |
| 25695     | 25695              | 0,00                      | 53,80                           |
| 26585     | 25695              | 17,17                     | 37,68                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nicotinamid                                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20335-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinamidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nicotinamid             | 9     | 13    | 51    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Nicotin      | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Nicotinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 104,10                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Nicotinamid | 13097506   | 21364     | 40       | 20130416   |
| Caelo     | Nicotinamid | 163048     | 23038     | 40       | 20161123*  |
| Caelo     | Nicotinamid | 163048     | 23050     | 40       | 20161123*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1310025-01 | 21643     | 60       | 20131121   |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1511010    | 22251     | 60       | 20151203*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1601045 | 22374     | 60       | 20160210*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1610019 | 22874     | 40       | 20161202*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1906027 | 24799     | 40       | 20190712*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2009043 | 25407     | 40       | 20201012*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2203037 | 26096     | 40       | 20220428*  |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2203037 | 26096SI   | 20       | 20220428*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 640 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Nicotinamid | 11001809 | 20647     | 40       |
| Caelo     | Nicotinamid | 161136   | 22434     | 60       |
| Caelo     | Nicotinamid | 173419   | 23785     | 40       |
| Caelo     | Nicotinamid | 190842   | 24525     | 40       |
| Caelo     | Nicotinamid | 21003053 | 25861     | 50       |
| Caelo     | Nicotinamid | 23002220 | 26960     | 40       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1707001  | 23555     | 40       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1801039  | 23957     | 40       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 1812019  | 24493     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2001008          | 25071     | 40       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2105019          | 25704     | 50       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2309010          | 26931     | 40       |
| Fagron    | Nicotinamid | 23A09-B01-226166 | 26906     | 40       |
| Caelo     | Nicotinamid | 161136           | 22625     | 40       |
| Euro OTC  | Nicotinamid | 2309010          | 26931SI   | 20       |
| Fagron    | Nicotinamid | 23A09-B01-226166 | 26906SI   | 20       |

- 173 603 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 142 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 51 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
|                         | Nicotinamid | op12106006  | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 12133403    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 12268302    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 13097504    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 13097506    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 13352002    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 14246806    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 1511010-01  | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 1610019-01  | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 16113610    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 16304803    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 1707001-01  | 2        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 17104108    | 2        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 17341907    | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 1801039-01  | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 18214803    | 2        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 20004516002 | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 2009043-01  | 1        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 21000112003 | 2        |
| Caelo                   | Nicotinamid | 0P117072026 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Nicotinamid | 20004516002 | 1        |
| DSM Nutritional Prod... | Nicotinamid | 1106044-01  | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Nicotinamid | 2001008-02  | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Nicotinamid | 2009043-01  | 1        |
| EuRho                   | Nicotinamid | 200100801   | 1        |
| EuRho                   | Nicotinamid | 2203037-03  | 1        |
| Euro OTC                | Nicotinamid |             | 1        |
| Euro OTC                | Nicotinamid | 1108021-01  | 1        |
| Euro OTC                | Nicotinamid | 11208021    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC             | Nicotinamid | 11401052         | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1211031-02       | 5        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 131002501        | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1310025-01       | 4        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1408019-01       | 2        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1408019-19       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1503024-02       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1511010-01       | 5        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 160104501        | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1601045-01       | 5        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1610019-01       | 8        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1707001-01       | 12       |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1801038-01       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1801039-01       | 10       |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1906027-01       | 7        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 1906027-01       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2001008-01       | 3        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2001008-02       | 4        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 200904301        | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2009043-01       | 7        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2009043-02       | 3        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2105019-01       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2203037-01       | 2        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2203037-02       | 3        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2203037-03       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 2610019-01       | 1        |
| Euro OTC             | Nicotinamid | 0P11708013       | 2        |
| Fagron               | Nicotinamid | 12J02-B03        | 1        |
| Fagron               | Nicotinamid | 1801039-01       | 1        |
| Fagron               | Nicotinamid | 20D06-F05-369981 | 1        |
| Fagron               | Nicotinamid | 20F03-F04-371807 | 2        |
| Fagron               | Nicotinamid | 21A14-F02        | 1        |
| Fagron               | Nicotinamid | L14020084        | 1        |
| Gatt-Koller          | Nicotinamid | 221406112411     | 1        |
| Gatt-Koller          | Nicotinamid | 4456/10104110    | 1        |
| Gehe                 | Nicotinamid | 2001008-02       | 1        |
| Noweda               | Nicotinamid | 12133403         | 2        |
| Phoenix              | Nicotinamid | 1211031-02       | 1        |
| Phoenix              | Nicotinamid | 2001008-01       | 1        |
| Sanacorp             | Nicotinamid | 2009043-01       | 1        |
| VDL;16.04.15;5,60EUR | Nicotinamid | 1408019-01       | 1        |

- 222 020 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 257 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| Typ B | 0              | 640             | 0              | 173 603         |
| Typ C | 0              | 142             | 0              | 222 020         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0625 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 95,7746 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21364     | 22251              | 6,99                      | 275,99                          |
| 21643     | 22251              | 4,31                      | 275,58                          |
| 22251     | 22251              | 0,00                      | 275,20                          |
| 22374     | 22374              | 0,00                      | 273,78                          |
| 22874     | 22874              | 0,00                      | 273,37                          |
| 23038     | 23038              | 0,00                      | 274,47                          |
| 23050     | 23050              | 0,00                      | 274,58                          |
| 24799     | 24799              | 0,00                      | 276,00                          |
| 25407     | 25407              | 0,00                      | 277,63                          |
| 26096     | 26096              | 0,00                      | 277,08                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nicotinsäure                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20383-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum; Niacin

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nicotinsäure            | 3     | 3     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Benzoessäure  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Nicotin       | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Nicotinamid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 12](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Midazolamhydrochlorid            | 133,83                 | –                              |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Mesalazin                        | 138,15                 | 22,65                          |
| Clioquinol                       | >50                    | 49,70                          |
| Miconazolnitrat                  | >50                    | 58,45                          |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | >50                    | 209,93                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Nicotinsäure | 1906026          | 24805     | 40       | 20190711*          |
| Fagron    | Nicotinsäure | 14E01-B09-293947 | 21692     | 60       | AR-15-FG-008938-01 |
| Fagron    | Nicotinsäure | 16H19-B02-330121 | 23225     | 40       | AR-17-FG-016013-01 |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 991 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Nicotinsäure | 1801021          | 23954     | 40       |
| Fagron    | Nicotinsäure | 18B15-B07-350570 | 24592     | 40       |
| Fagron    | Nicotinsäure | 23A11-B03-229438 | 26819     | 40       |
| Fagron    | Nicotinsäure | 23A11-B03-229438 | 26819SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Nicotinsäure | 1801021-01         | 2        |
| Fagron    | Nicotinsäure | L17120080          | 1        |
| gonmisol  | Nicotinsäure | 17-18/NCN(P)/B/008 | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 140             | 0              | 148 991         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21692     | 21692              | 0,00                      | 171,31                          |
| 23225     | 23225              | 0,00                      | 167,82                          |
| 24805     | 24805              | 0,00                      | 176,48                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nifedipin                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10003587-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Nifedipin; Nifedipinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nifedipin               | 3     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                  | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| Amlodipinbesilat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 170,02                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Nifedipin | 21B18-F02-378364 | 26067     | 40       | 20210609   |
| Fagron    | Nifedipin | 22G07-B03-218877 | 26469     | 40       | 230502385  |
| Fagron    | Nifedipin | 22G07-B03-218877 | 26469SI   | 20       | 230502385  |
| Fagron    | Nifedipin | 23F29-B05-228724 | 26900     | 40       | 20220803   |
| Fagron    | Nifedipin | 23F29-B05-228724 | 26900SI   | 20       | 20220803   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Nifedipin | 18K19-B02-363428 | 25056                | 40       |
| Fagron    | Nifedipin | 21B18-F02-378364 | 26067SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 183 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nifedipin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 60              | 0              | 174 183         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nifedipin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 90,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26067     | 26469             | 32,01                     | 348,77                          |
| 26469     | 26469             | 0,00                      | 349,76                          |
| 26900     | 26469             | 9,87                      | 351,50                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nitrofurantoin                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20698-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Nitrofurantoin; Nitrofurantoinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nitrofurantoin          | 6     | 2     | 13    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Metronidazol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 140,30                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Nitrofurantoin | 12C30-N03        | 20698     | 40       | 1401461            |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 12C30-N03        | 20837     | 40       | 20120417           |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 13B28-N07        | 21091     | 40       | 20130304           |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 15J15-B06-315225 | 22257     | 60       | AR-16-FG-003763-01 |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 15J15-B06-315225 | 22322     | 60       | 20151028           |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 21J07-B11-219876 | 26410     | 40       | 230502391          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Nitrofurantoin | 21J07-B11-219876 | 26410SI   | 20       | 230502391  |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 22L02-B01-227369 | 26550     | 40       | 20221227   |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 22L02-B01-227369 | 26550SI   | 20       | 20221227   |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 23E23-B06-232014 | 26901     | 40       | 20230630   |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 23E23-B06-232014 | 26901SI   | 20       | 20230630   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz       | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------|------------|-----------|----------|
| Fagron    | Nitrofurantoin | 11K-21-N23 | 20836     | 40       |
| Fagron    | Nitrofurantoin | 11I07-N11  | 21273     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz       | Charge           | Spektren |
|-----------------------|----------------|------------------|----------|
| Apotheke am Lindenhof | Nitrofurantoin | 15J15-B06        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 11/07-N11        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 11F07-N06        | 3        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 12C30-N03        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 12F19-N02        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 13A08-N01        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 13B28-N07        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 13D10-N03        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 15J15-B06        | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 15J15-B06-313939 | 3        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 15J15-B06-315225 | 3        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 15J15-B06-317250 | 3        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 15J15-B06-319031 | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 201203080296     | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 2714I-03527      | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 3071403          | 1        |
| Fagron                | Nitrofurantoin | 71/14            | 1        |

- 222 137 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nitrofurantoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 25              | 0              | 222 137         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nitrofurantoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 76,0000 %) |



Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20698     | 20698              | 0,00                      | 257,22                          |
| 20837     | 20698              | 5,72                      | 256,62                          |
| 21091     | 22257              | 37,63                     | 231,06                          |
| 22257     | 22257              | 0,00                      | 248,69                          |
| 22322     | 22257              | 4,44                      | 250,27                          |
| 26410     | 26410              | 0,00                      | 285,42                          |
| 26550     | 26410              | 11,69                     | 284,91                          |
| 26901     | 26410              | 12,89                     | 285,22                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Norethisteronacetat                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20797-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetat; Norethisteronum aceticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Norethisteronacetat     | 6     | 2     | 47    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cortisonacetat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Dexamethasonacetat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonacetat      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Medroxyprogesteronacetat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Methylprednisolonacetat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Prednisolonacetat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol                  | 132,88                 | –                              |
| ⋮                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Prednicarbat             | >50                    | 98,49                          |
| Capsaicin                | >50                    | 101,83                         |
| Oxybutyninhydrochlorid   | >50                    | 165,39                         |
| Alfatradiol              | >50                    | 236,34                         |
| Natriumcitrat            | >50                    | 257,90                         |
| Levocarnitin             | >50                    | 266,41                         |
| Tetracain                | >50                    | 280,79                         |
| Cyproteronacetat         | >50                    | 323,04                         |
| Amitriptylinhydrochlorid | >50                    | 501,61                         |
| Pyridoxal-5-phosphat     | >50                    | 562,78                         |
| Heparin-Natrium          | >50                    | 616,55                         |
| Valin                    | >50                    | 651,76                         |
| Chininhydrochlorid       | >50                    | 697,65                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Methoxsalen               | >50                    | 795,38                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 1085,07                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2014,58                        |
| Saccharose                | >50                    | 2237,89                        |
| Triclosan                 | >50                    | 2439,26                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Norethisteronacetat | 15417004         | 23122     | 40       | 1711489    |
| Caelo     | Norethisteronacetat | 182252           | 24395     | 40       | 20181031*  |
| Euro OTC  | Norethisteronacetat | 1306033-01       | 21627     | 60       | 1511684    |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 12L14-N03        | 20797     | 40       | 1401558    |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 17B21-B01-341608 | 23918     | 40       | 20170619   |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-366139 | 25364     | 40       | 20191127   |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-366139 | 25364SI   | 20       | 20191127   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Norethisteronacetat | 2106015          | 25771     | 40       |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 14H29-B03-325225 | 23171     | 40       |
| Euro OTC  | Norethisteronacetat | 2106015          | 25771SI   | 20       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 62 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 46 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant   | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-------------|---------------------|------------------|----------|
| Bombastus   | Norethisteronacetat | 13J08-N04        | 1        |
| Caelo       | Norethisteronacetat | 15417001         | 1        |
| Caelo       | Norethisteronacetat | 15417008         | 1        |
| Caelo       | Norethisteronacetat | 16081814         | 1        |
| Caelo       | Norethisteronacetat | 17B21-B01-335383 | 1        |
| Euro OTC    | Norethisteronacetat | 1306033-02       | 2        |
| Euro/Phönix | Norethisteronacetat | 1306033-01       | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat |                  | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 12C06-N10        | 2        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 13D19-N06        | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 13J08-N04        | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14d08-b01-292736 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14D08-B01-292738 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14H29-B03        | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14H29-B03-299313 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14H29-B03-302277 | 2        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14h29-b03-310697 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14H29-B03-321322 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 14H29-B03-325224 | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 17B21-B01        | 1        |
| Fagron      | Norethisteronacetat | 17B21-B01-335384 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Norethisteronacetat | 17B21-B01-341607  | 2        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 17B21-B01-341608  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 17B21-B01-344250  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-347998  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-349111  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-349157  | 2        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-353056  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-354813  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18C12-B03-354815  | 2        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18L14-B05         | 2        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18L14-B05-358972  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18L14-B05-358976  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 18L14-B05-358977  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19/30-F02-366134  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-373337  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-366134  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-f02-366139  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-366139  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 19I30-F02-3688303 | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 21g12-b02-213688  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 21G12-B02-213688  | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 21G12-B02-213691  | 2        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 22061206          | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | 23071509          | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | F02-3661309       | 1        |
| Fagron    | Norethisteronacetat | F02-3733307       | 2        |
| Gehe      | Norethisteronacetat | 14H29-B03-321324  | 1        |
| Gehe      | Norethisteronacetat | 15417011          | 1        |
| GEHE      | Norethisteronacetat | 18L-14B05         | 1        |
| Phoenix   | Norethisteronacetat | 17B21B01335384    | 1        |
| Phönix    | Norethisteronacetat | 14H29-B03-315702  | 1        |
| Phönix    | Norethisteronacetat | F02-3661305       | 1        |

- 222 100 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 256 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Norethisteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 60              | 2              | 222 100         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 96,7742 % (> 91,9355 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20797     | 20797              | 0,00                      | 146,04                          |
| 21627     | 21627              | 0,00                      | 140,14                          |
| 23122     | 23122              | 0,00                      | 142,94                          |
| 23918     | 24395              | 3,92                      | 147,17                          |
| 24395     | 24395              | 0,00                      | 147,49                          |
| 25364     | 24395              | 4,50                      | 147,80                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Nystatin                                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20116-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Nystatin; Nystatinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Nystatin                | 12    | 6     | 225   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 54,42                  | 27,90                          |
| :                                        | :                      | :                              |
| Bacitracin                               | >50                    | 15,89                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 21,65                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 32,43                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 35,82                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 36,82                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 42,61                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 51,01                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 56,40                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 64,65                          |
| Estriol                                  | >50                    | 78,30                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 87,11                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 94,16                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 99,39                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 121,48                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 121,91                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 132,10                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 136,51                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 146,30                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 151,26                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 154,01                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 172,74                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 239,37                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 241,92                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 277,08                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 317,00                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 382,67                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 404,53                         |
| Fructose                                 | >50                    | 522,16                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Nystatin | AP4018717N       | 23985     | 40       | 20160307   |
| Caelo        | Nystatin | 16272214         | 23711     | 40       | 20160929   |
| Caelo        | Nystatin | 17025110         | 23984     | 40       | 20170308   |
| Caelo        | Nystatin | 21004088001      | 26305     | 30       | 20220201   |
| Caelo        | Nystatin | 21004088001      | 26305SI   | 20       | 20220201   |
| Euro OTC     | Nystatin | 1712010-01       | 24103     | 40       | 1807445    |
| Euro OTC     | Nystatin | 1905014          | 24780     | 40       | 20190709*  |
| Euro OTC     | Nystatin | 2006026          | 25354     | 40       | 20200907*  |
| Euro OTC     | Nystatin | 2111001          | 25879     | 50       | 20211210*  |
| Euro OTC     | Nystatin | 2301016          | 26595     | 40       | 20230214*  |
| Euro OTC     | Nystatin | 2301016          | 26595SI   | 20       | 20230214*  |
| Fagron       | Nystatin | 19B28-B05-191210 | 24645     | 40       | 20190316   |
| Fagron       | Nystatin | 19H08-B04-200385 | 25722     | 50       | 20190823   |
| Fagron       | Nystatin | 22A18-B07-218934 | 26381     | 40       | 20220325   |
| Fagron       | Nystatin | 22A18-B07-218934 | 26381SI   | 20       | 20220325   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 550 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 148 581 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Nystatin | 20000969005      | 25435                | 40       |
| Caelo     | Nystatin | 23001392         | 26843                | 40       |
| Euro OTC  | Nystatin | 1612001-03       | 23727                | 40       |
| Euro OTC  | Nystatin | 2310010          | 27005                | 40       |
| Fagron    | Nystatin | 16L21-B01-338864 | 23712                | 40       |
| Fagron    | Nystatin | 22I27-B12-225522 | 26460                | 40       |
| Euro OTC  | Nystatin | 2111001          | 25879SI <sup>†</sup> | 10       |

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1604 Spektren von 685 *Apo-Ident*-Kunden aus 231 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 223 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz | Charge       | Spektren |
|--------------------------|----------|--------------|----------|
|                          | Nystatin |              | 1        |
|                          | Nystatin | 2006026-02   | 1        |
|                          | Nystatin | 21004088006  | 1        |
|                          | Nystatin | 211100-02    | 1        |
|                          | Nystatin | 2111001-03   | 1        |
|                          | Nystatin | 22002863006  | 2        |
|                          | Nystatin | 22002863011  | 2        |
|                          | Nystatin | 230000218004 | 1        |
|                          | Nystatin | 23000218004  | 3        |
|                          | Nystatin | 23000218006  | 5        |
|                          | Nystatin | 2301016-01   | 14       |
| 1712010-02               | Nystatin | 2164071      | 1        |
| AHD/Euro                 | Nystatin | 1712010-01   | 1        |
| AHD                      | Nystatin | 1612001-01   | 1        |
| AHD                      | Nystatin | 18072114     | 1        |
| Alliance/EurRho          | Nystatin | 2006026-0231 | 1        |
| Antibiotice S.A., RO     | Nystatin | 21000074004  | 2        |
| Antibiotice SA Iasi/ AHD | Nystatin | 1712010-01   | 1        |
| Antibiotice/Noweda       | Nystatin | 4019851      | 3        |
| Antibiotice              | Nystatin | 1712010-01   | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant          | Substanz | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------|------------------|----------|
| Anzag              | Nystatin | 1712010-01       | 1        |
| Anzag              | Nystatin | 2902041-02       | 1        |
| Apo Ident          | Nystatin | 2006026-01       | 1        |
| Apo Ident          | Nystatin | 800219           | 1        |
| ApoHo 20.6.17      | Nystatin | 1722             | 1        |
| apo-ident/Alliance | Nystatin | 2006026-01       | 1        |
| apo-ident/Phoenix  | Nystatin | 191220111        | 1        |
| Apo-ident          | Nystatin | 1905014-02       | 1        |
| Apo-ident          | Nystatin | 2006026-02       | 2        |
| apotec / AHD       | Nystatin | 1905014-01       | 1        |
| apotec             | Nystatin | 1905014-01       | 1        |
| Bombastus          | Nystatin | 1212024-01       | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 1 (18072128)     | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11069704         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11069706         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 11069716         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11069719         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11069730         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11069731         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 1107046-01       | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 11071894         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12017003         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12017004         | 4        |
| Caelo              | Nystatin | 12017009         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12017010         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12017011         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 12017015         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 12138021         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 12158004         | 3        |
| Caelo              | Nystatin | 12158005         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12158006         | 7        |
| Caelo              | Nystatin | 12158008         | 3        |
| Caelo              | Nystatin | 12158009         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12158010         | 4        |
| Caelo              | Nystatin | 12158019         | 3        |
| Caelo              | Nystatin | 12158020         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12158021         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 12158022         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 121580921        | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 12158004         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 13101201         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 13101202         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 13173401         | 8        |
| Caelo              | Nystatin | 13173408         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 14363514         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 15335310         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 1612001          | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 1612001-03       | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 16272203         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 16L21-B01-338876 | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 1712010-01       | 8        |
| Caelo              | Nystatin | 18072014         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 18072104         | 2        |
| Caelo              | Nystatin | 18072105         | 6        |
| Caelo              | Nystatin | 18072107         | 1        |
| Caelo              | Nystatin | 18072108         | 8        |
| Caelo              | Nystatin | 18072109         | 11       |
| Caelo              | Nystatin | 18072112         | 4        |
| Caelo              | Nystatin | 18072113         | 28       |
| Caelo              | Nystatin | 18072114         | 18       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Nystatin | 18072118           | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 18072120           | 9        |
| Caelo     | Nystatin | 18072121           | 7        |
| Caelo     | Nystatin | 18072123           | 17       |
| Caelo     | Nystatin | 18072124           | 11       |
| Caelo     | Nystatin | 18072126           | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 18072128           | 5        |
| Caelo     | Nystatin | 18072128P-190709-1 | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 18072129           | 4        |
| Caelo     | Nystatin | 1807213            | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 183034004          | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19026806           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19028801           | 27       |
| Caelo     | Nystatin | 19028803           | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 19028805           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19028806           | 19       |
| Caelo     | Nystatin | 19028808           | 14       |
| Caelo     | Nystatin | 19028809           | 27       |
| Caelo     | Nystatin | 1902881            | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19028810           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19028811           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19028813           | 16       |
| Caelo     | Nystatin | 1903034005         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19034004           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 1905014-01         | 3        |
| Caelo     | Nystatin | 1905014-02         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19058809           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19303034009        | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 193034003          | 15       |
| Caelo     | Nystatin | 193034004          | 21       |
| Caelo     | Nystatin | 193034005          | 3        |
| Caelo     | Nystatin | 193034009          | 14       |
| Caelo     | Nystatin | 19304004           | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 19B28-B06-196732   | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 20000096006        | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 2000096006         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 20000969002        | 3        |
| Caelo     | Nystatin | 20000969005        | 26       |
| Caelo     | Nystatin | 20000969006        | 12       |
| Caelo     | Nystatin | 2000096902         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 20002487001        | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 20004452001        | 3        |
| Caelo     | Nystatin | 20004452002        | 13       |
| Caelo     | Nystatin | 20004452003        | 21       |
| Caelo     | Nystatin | 2000969005         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 2006026-02         | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 2091304            | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 210000740004       | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 21000074001        | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 21000074003        | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 21000074004        | 30       |
| Caelo     | Nystatin | 21000074005        | 19       |
| Caelo     | Nystatin | 2100074004         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 2100074005         | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 21002165001        | 12       |
| Caelo     | Nystatin | 21002165002        | 2        |
| Caelo     | Nystatin | 21002165003        | 13       |
| Caelo     | Nystatin | 21002165006        | 1        |
| Caelo     | Nystatin | 21002165007        | 12       |
| Caelo     | Nystatin | 21002165009        | 8        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz | Charge      | Spektren |
|---------------------------|----------|-------------|----------|
| Caelo                     | Nystatin | 21004088001 | 9        |
| Caelo                     | Nystatin | 21004088006 | 2        |
| Caelo                     | Nystatin | 21004088008 | 3        |
| Caelo                     | Nystatin | 3101201     | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | 3338        | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | 4010914     | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | 6082013B    | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | 81072113    | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | 930340031   | 1        |
| Caelo                     | Nystatin | C129330     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 18072124    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028810    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 18072128    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028813    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21000074004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 22002863011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028809    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21000074004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20004452003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Nystatin | 193034004   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Nystatin | 20000969005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Nystatin | 20004452002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20004452001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028808    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21002165001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21002165001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 193034009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21000074004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Nystatin | 19028810    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Nystatin | 21004088001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/kehr | Nystatin | 19028813    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028813    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 193034009   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028808    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 193034009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 2006026-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21002165003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21002165009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20000969005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21004088001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21004088006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20000969006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21004088001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Nystatin | 19028806    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 19028801    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 193034003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 193034004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20000969006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20004452002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 20004452003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21000074005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Nystatin | 21004088008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072113    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072120    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072123    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072124    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072128    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz | Charge      | Spektren |
|---------------------------|----------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 18072129    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 19028801    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 19028806    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 19028808    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 19028809    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 19028813    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 193034003   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 193034004   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 193034005   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 193034009   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20000969002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20000969005 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20000969006 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20004452001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20004452002 | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 20004452003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 2000969006  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21000074003 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21000074004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21000074005 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21000074008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21002165001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21002165002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21002165007 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21002165009 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 21004088001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 22002863006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Nystatin | 23000218004 | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Nystatin | 18072112    | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Nystatin | 18293404    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Nystatin | 19028801    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Nystatin | 19028806    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Nystatin | 19028809    | 2        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Nystatin | 193034004   | 2        |
| Caesar&Lorenz / Gehe      | Nystatin | 19028810    | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Nystatin | 2100074004  | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Nystatin | 21002165001 | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Nystatin | 21002165007 | 1        |
| Caesar&loretz,AHC         | Nystatin | 14196509    | 2        |
| Caesar&loretz,Anzag       | Nystatin | 12158008    | 3        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Nystatin | 1111057-01  | 3        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Nystatin | 1218008     | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Nystatin | 13173401    | 4        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Nystatin | 13173408    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Nystatin | 14363512    | 1        |
| caewlo                    | Nystatin | 21004088001 | 1        |
| Canea Pharma GmbH         | Nystatin | 18072121    | 1        |
| Cealo/ AHD                | Nystatin | 19028801    | 1        |
| Cealo/Alliance Healthcare | Nystatin | 18072118    | 1        |
| DSM Caiua S.p.A           | Nystatin | 1207009-01  | 1        |
| Eu Rho Pharm/ K           | Nystatin | 2006026-01  | 1        |
| Eurho Phönix              | Nystatin | 2006026     | 1        |
| Eurho Phönix              | Nystatin | 2111001-02  | 3        |
| EuRho/Anzag               | Nystatin | 1107036-01  | 1        |
| EuRho/Anzag               | Nystatin | 1712010-02  | 1        |
| EuRho/Fiebig              | Nystatin | 1905014-01  | 4        |
| Eurho/Fiebig              | Nystatin | 8000219     | 1        |
| EuRho/Noweda              | Nystatin | 2006026-02  | 1        |
| EuRho/Noweda              | Nystatin | 2111001-02  | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Nystatin | 1712010-01  | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz | Charge      | Spektren |
|----------------|----------|-------------|----------|
| EuRho/Sanacorp | Nystatin | 1712010-02  | 2        |
| EuRho/Sanacorp | Nystatin | 2006026-02  | 1        |
| Eurho/Synoph   | Nystatin | 200602-03   | 4        |
| Eurho/Synoph   | Nystatin | 2006026-02  | 1        |
| EuRho          | Nystatin | 1107046-01  | 1        |
| EuRho          | Nystatin | 1207009-01  | 1        |
| EuRho          | Nystatin | 1503021-02  | 2        |
| EuRho          | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| EuRho          | Nystatin | 1905014-02  | 2        |
| EuRho          | Nystatin | 2006026-02  | 1        |
| EuRho          | Nystatin | 2111001-02  | 1        |
| Euro Gehe      | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1107036-01  | 4        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1107046-01  | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1111057-01  | 4        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1207009-01  | 6        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1207009-02  | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 121024-01   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1212024-01  | 14       |
| Euro OTC       | Nystatin | 1212024-02  | 13       |
| Euro OTC       | Nystatin | 127009-02   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 130705301   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1307053-01  | 5        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1307053-02  | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1511020-01  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1511020-02  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 16120001-02 | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1612001-01  | 4        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1612001-02  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 161200103   | 3        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1612001-03  | 8        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1712010     | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 171201001   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1712010-01  | 95       |
| Euro OTC       | Nystatin | 171201002   | 4        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1712010-02  | 44       |
| Euro OTC       | Nystatin | 1712010-12  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1712020-01  | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 17400520    | 5        |
| Euro OTC       | Nystatin | 18072114    | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 18072124    | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 190501-01   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 19050114-01 | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1905014     | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 190501401   | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | 1905014-01  | 117      |
| Euro OTC       | Nystatin | 1905014-02  | 40       |
| Euro OTC       | Nystatin | 1905014-03  | 11       |
| Euro OTC       | Nystatin | 190514-02   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 19500711    | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 20006026-01 | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 20006026-02 | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2003026-01  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006012501  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006023-02  | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006025-2   | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026     | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026-01  | 36       |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026-02  | 50       |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026-026 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant      | Substanz | Charge           | Spektren |
|----------------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026-03       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006026-23       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2006226-02       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 200626-02        | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2111001_03       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2111001-01       | 9        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2111001-02       | 21       |
| Euro OTC       | Nystatin | 2111001-03       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2111011-02       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2301016-01       | 3        |
| Euro OTC       | Nystatin | 26001021A        | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 2811032-01       | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 4014991          | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 4019851          | 3        |
| Euro OTC       | Nystatin | 6026-01          | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 702270           | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | 8000219          | 7        |
| Euro OTC       | Nystatin | AP200923-01      | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | C129440          | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | C129531          | 2        |
| Euro OTC       | Nystatin | C129854          | 1        |
| Euro OTC       | Nystatin | Nys011222        | 1        |
| EUro/AHD       | Nystatin | 1307053-01       | 1        |
| Euro/Gehe      | Nystatin | 1905014-01       | 1        |
| Euro/Gehe      | Nystatin | 2006026-01       | 1        |
| Euro/Gehe      | Nystatin | 2006026-02       | 1        |
| Euro/Jenne     | Nystatin | 2006026-02       | 1        |
| Euro/Phoenix   | Nystatin | 1905014-03       | 1        |
| Europharm/Otto | Nystatin | 1107046-01       | 1        |
| Fagron         | Nystatin |                  | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 11000422a        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 11C21-N10        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 11K11-No4        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 12C29-N09        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 12G04-N12        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 13C11-N08        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 16L21-B01        | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 17B01-B11-338878 | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 17J25-B01-344221 | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 17J25-B01-348043 | 2        |
| Fagron         | Nystatin | 18072112         | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 1905014-01       | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 19828            | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 19B28-B05-191208 | 2        |
| Fagron         | Nystatin | 19B28-B05-191210 | 2        |
| Fagron         | Nystatin | 19H08-B04-200385 | 2        |
| Fagron         | Nystatin | 20121202         | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 20H18B13201991   | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 20H18-B13-201991 | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 21H13-B01-214453 | 1        |
| Fagron         | Nystatin | 4014376          | 1        |
| Fagron         | Nystatin | B01-2144503      | 1        |
| Gatt-Koller    | Nystatin | 1900206          | 2        |
| Gehe amax      | Nystatin | 1712010-01       | 1        |
| Gehe amax      | Nystatin | 1905014-01       | 1        |
| Gehe/EuRho     | Nystatin | 1905014-02       | 1        |
| Gehe           | Nystatin | 1107036-01       | 1        |
| Gehe           | Nystatin | 1111057-01       | 1        |
| Gehe           | Nystatin | 1207009-01       | 1        |
| Gehe           | Nystatin | 12158008         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------|-------------|----------|
| Gehe                    | Nystatin | 1307053-02  | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 1712010-02  | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 1905014-01  | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 1905014-03  | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 20000969005 | 3        |
| Gehe                    | Nystatin | 200602601   | 1        |
| Gehe                    | Nystatin | 21000074004 | 1        |
| Geilenkirchen           | Nystatin | 1905014-01  | 1        |
| Jenne                   | Nystatin | 21000074003 | 1        |
| Kehr                    | Nystatin | 1612001-02  | 1        |
| Kehr                    | Nystatin | 18072123    | 1        |
| L12                     | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Nachprüfung             | Nystatin | 1118E-01941 | 1        |
| Nachprüfung             | Nystatin | 123456      | 1        |
| Noweda Taucha           | Nystatin | 2111001-01  | 1        |
| Noweda                  | Nystatin | 1207009-01  | 1        |
| Noweda                  | Nystatin | 1712010-02  | 2        |
| Noweda                  | Nystatin | 19028801    | 1        |
| Noweda                  | Nystatin | 19028808    | 1        |
| Noweda                  | Nystatin | 21000074005 | 2        |
| Noweda                  | Nystatin | 21002165001 | 2        |
| Noweda                  | Nystatin | 2301016-01  | 1        |
| Nystatin                | Nystatin | 1905014-01  | 1        |
| Otto Geilenkirchen      | Nystatin | 22002863011 | 1        |
| Otto Geilenkirchen      | Nystatin | 2300218004  | 1        |
| Phoenix/apotec          | Nystatin | 2301016-01  | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 1712010-02  | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 17400520    | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 1905014-01  | 2        |
| Phoenix                 | Nystatin | 20004452003 | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 21002165003 | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 3361        | 1        |
| Phoenix                 | Nystatin | 3410        | 1        |
| Phönix Gotha            | Nystatin | 1712010-02  | 1        |
| Phönix/Euro             | Nystatin | 1111057-01  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 12017005    | 2        |
| Phönix                  | Nystatin | 1212024-01  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 1212024-02  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 12158010    | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 1712010-01  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 18072109    | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 18072121    | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 19028813    | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 1905014-01  | 4        |
| Phönix                  | Nystatin | 1905014-02  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 1930343004  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 20000969005 | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 2006026-01  | 1        |
| Phönix                  | Nystatin | 2006026-02  | 2        |
| Phönix                  | Nystatin | 2111001-01  | 1        |
| Sanacorp/Caesar & Lo... | Nystatin | 18072120    | 1        |
| Sanacorp/EuRho          | Nystatin | 171201001   | 1        |
| Sanacorp                | Nystatin | 1107046-01  | 1        |
| Sanacorp                | Nystatin | 1212024-02  | 1        |
| sanacorp                | Nystatin | 19028808    | 1        |
| Sanacorp                | Nystatin | 193034009   | 1        |
| Sanacorp                | Nystatin | 20004452002 | 1        |
| Sanacorp                | Nystatin | 21002165003 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz | Charge      | Spektren |
|--------------------|----------|-------------|----------|
| Sanacorp           | Nystatin | 21004088006 | 1        |
| Sanacorp           | Nystatin | 23000218006 | 1        |
| VUAB Pharma / Gehe | Nystatin | 2006026-02  | 1        |
| VUAB Pharma        | Nystatin | 17400520    | 1        |
| VUAB Pharma        | Nystatin | 2111001-02  | 1        |
| VUAB/Noweda        | Nystatin | 8000219     | 1        |

- 220 558 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 084 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nystatin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 550             | 0              | 148 581         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1492            | 112            | 220 558         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9091 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 93,0175 % (> 92,8304 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23711     | 24780                  | 16,71                        | 95,42                              |
| 23984     | 26595                  | 19,49                        | 102,36                             |
| 23985     | 26595                  | 19,20                        | 105,22                             |
| 24103     | 24103                  | 0,00                         | 100,38                             |
| 24645     | 24780                  | 16,73                        | 102,49                             |
| 24780     | 24780                  | 0,00                         | 103,08                             |
| 25354     | 25354                  | 0,00                         | 88,08                              |
| 25722     | 24780                  | 26,64                        | 95,90                              |
| 25879     | 25879                  | 0,00                         | 79,11                              |
| 26305     | 26595                  | 24,77                        | 96,65                              |
| 26381     | 24780                  | 8,15                         | 100,28                             |
| 26595     | 26595                  | 0,00                         | 105,90                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Octenidindihydrochlorid</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20759-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Octenidindihydrochlorid | 8     | 4     | 235   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Menthol  | 128,08                    | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 12115202 | 20759     | 40       | 20120511   |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 13071407 | 20988     | 40       | 1407345    |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 13166806 | 21331     | 40       | 20130718   |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 15275502 | 21888     | 60       | 20150910   |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 15356601 | 21947     | 60       | 1604116    |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 15356601 | 21947SI   | 60       | 1604116    |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 170423   | 23307     | 40       | 20170214*  |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 170423   | 23307SI   | 40       | 20170214*  |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 163355   | 23309     | 40       | 20170403*  |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223413 | 24597     | 40       | 20181005   |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223413 | 24597SI   | 40       | 20181005   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 631 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 160330   | 22485                | 60       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 180174   | 24023                | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606 | 25202                | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 21002272 | 26010                | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 15275502 | 21888SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 163355   | 23309SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 180174   | 24023SI              | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606 | 25202SI              | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 21002272 | 26010SI              | 40       |

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2378 Spektren von 796 *Apo-Ident*-Kunden aus 239 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 235 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz                | Charge          | Spektren |
|---------------------|-------------------------|-----------------|----------|
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272002     | 1        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272012     | 4        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272018     | 3        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272020     | 1        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272022     | 4        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272024     | 3        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 21002272025     | 1        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 2102272024      | 1        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 22003039002     | 14       |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 22003039003     | 1        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 22003039004     | 5        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 22003039005     | 6        |
|                     | Octenidindihydrochlorid | 2203039002      | 1        |
| Aep                 | Octenidindihydrochlorid | 22003039004     | 1        |
| AHC                 | Octenidindihydrochlorid | 20000606005     | 1        |
| AHD                 | Octenidindihydrochlorid | 18197504        | 1        |
| AHD                 | Octenidindihydrochlorid | 20000606009     | 1        |
| Alliance Healthcare | Octenidindihydrochlorid | 18223403        | 3        |
| Alliance Healthcare | Octenidindihydrochlorid | 18223415        | 1        |
| Alliance            | Octenidindihydrochlorid | 22003039002     | 2        |
| Anzag               | Octenidindihydrochlorid | 17042602        | 1        |
| apomix              | Octenidindihydrochlorid | 13166813        | 1        |
| Audor Pharma        | Octenidindihydrochlorid | 17042304        | 1        |
| Bombastus           | Octenidindihydrochlorid | 17218506        | 1        |
| Bombastus           | Octenidindihydrochlorid | 18017402        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid |                 | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 10(20000606019) | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 1000609006      | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 11(20004187011) | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 11071925        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 12(20004187011) | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 13061801        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 13166801        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 13166808        | 2        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 13166810        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15006202        | 3        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15006203        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15006207        | 5        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 1515E-03732     | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15275502        | 8        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 152755020       | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15275503        | 3        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15275504        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15356601        | 6        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15356603        | 4        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15356702        | 1        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 15356703        | 9        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 16032803        | 8        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 16032901        | 2        |
| Caelo               | Octenidindihydrochlorid | 16032902        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge             | Spektren |
|-----------|-------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16032903           | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16032909           | 7        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16032910           | 6        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16033001           | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16033002           | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16277802           | 9        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16302910           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325202           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325304           | 11       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325305           | 14       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325406           | 6        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325408           | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16325410           | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335502           | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335504           | 23       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335505           | 4        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335506           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335507           | 11       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335508           | 7        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335509           | 20       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 16335510           | 12       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042302           | 8        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042303           | 6        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042304           | 13       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042305           | 5        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042501           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042601           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042602           | 9        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042701           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17042903           | 21       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 1711160HC/16335509 | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 172118501          | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218051           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218501           | 44       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218503           | 15       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 172185035514       | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218504           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218506           | 26       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218507           | 16       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218508           | 30       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218509           | 36       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 17218907           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 1728506            | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 1728508            | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18017402           | 74       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18017404           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18197501           | 52       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18197502           | 22       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 181975025789       | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18197503           | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18197504           | 20       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 181987504          | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223401           | 5        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223403           | 65       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223404           | 39       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223407           | 8        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223409           | 45       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223410           | 7        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223411           | 23       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223413           | 49       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge        | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------------|----------|
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223414      | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223415      | 33       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223416      | 34       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223418      | 4        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223419      | 15       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223420      | 4        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223423      | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223424      | 34       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223425      | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223426      | 19       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223427      | 15       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18223428      | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 18233427      | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 1823419       | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 190118-03     | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2(18223413)   | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000006016    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606001  | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606005  | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606006  | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606011  | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606012  | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200000606016  | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200004187011  | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060002    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060060011 | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 200006012     | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000605007   | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606001   | 31       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606002   | 40       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606005   | 25       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606006   | 53       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606007   | 11       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606008   | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606009   | 17       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060601    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606010   | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606011   | 28       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606012   | 29       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606015   | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606016   | 22       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606017   | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606018   | 5        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606019   | 42       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060602    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000606022   | 3        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060606    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060611    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060616    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000060619    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20000620002   | 7        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 2000418012    | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187001   | 24       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187002   | 26       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187003   | 26       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187004   | 1        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187006   | 6        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187009   | 16       |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187010   | 2        |
| Caelo     | Octenidindihydrochlorid | 20004187011   | 24       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                | Charge               | Spektren |
|----------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187012          | 29       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187013          | 5        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187014          | 15       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187015          | 20       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187015 (2x)     | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187016          | 11       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187017          | 9        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000418704           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 200041871002         | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 20004187101          | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 200048187006         | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606001           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606006           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606011           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606012           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606019           | 3        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000606021           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 200060612            | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2000620002           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2004187002           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2004187003           | 2        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2004187006           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2004187009           | 3        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2004187011           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2100227014           | 2        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272001          | 4        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272002          | 20       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272003          | 10       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272004          | 16       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272006          | 6        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272009          | 6        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272011          | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272012          | 2        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272014          | 10       |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272015          | 5        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272018          | 6        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2100227202           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272022          | 8        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272024          | 3        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 21002272025          | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2100272020           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 210906 (20004187011) | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 211002272004         | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 22003039002          | 3        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 220516 (21002272002) | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 220622 (21002272002) | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 221222/5             | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2304187009           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 2x2004187002         | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 300718A              | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 3277                 | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 3329                 | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 606007               | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 606019               | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 6325305              | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 718A-03273           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 816M-03732           | 1        |
| Caelo                | Octenidindihydrochlorid | 8724                 | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH | Octenidindihydrochlorid | 16325410             | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH | Octenidindihydrochlorid | 17218503             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| Caesar & Lorenz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223416    | 2        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 200006006   | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606001 | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606005 | 1        |
| Caesar & Loretz / Sa...   | Octenidindihydrochlorid | 18223404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 16325305    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223403    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223415    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223428    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18233415    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223416    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223426    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ G   | Octenidindihydrochlorid | 18223404    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/     | Octenidindihydrochlorid | 21002272002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Octenidindihydrochlorid | 20000606009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Octenidindihydrochlorid | 20004187015 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Octenidindihydrochlorid | 20000606012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Octenidindihydrochlorid | 21002272003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Octenidindihydrochlorid | 21002272018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223423    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Octenidindihydrochlorid | 20004187003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 18223413    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20000606006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20000606009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20000606010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20000606012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Octenidindihydrochlorid | 20000606012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Octenidindihydrochlorid | 20000606018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20004187003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Octenidindihydrochlorid | 20004187009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187012 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223411    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606016 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Octenidindihydrochlorid | 20004187013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Octenidindihydrochlorid | 18223418    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Octenidindihydrochlorid | 21002272025 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223425    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187015 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge       | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223423     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606015  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606019  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187015  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187016  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272022  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223416     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223423     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20000606019  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 21002272003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 22003039002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/S    | Octenidindihydrochlorid | 20004187016  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Octenidindihydrochlorid | 18223415     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Octenidindihydrochlorid | 20000606006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223411     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 18223427     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 20004187016  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 15006210     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 17218509     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18017404     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 181975002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18197502     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223403     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223404     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223409     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223411     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223413     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223415     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223416     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223419     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223420     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223423     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223424     | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223426     | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223427     | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 18223428     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 200006001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606001  | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606002  | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606005  | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606006  | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606007  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606009  | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606011  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606012  | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606015  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606016  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606019  | 18       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20000606022  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 200006066005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187001  | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge              | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|---------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187002         | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187003         | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187006         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187009         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187010         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187011         | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187012         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187013         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187014         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187015         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187016         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 20004187017         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272002         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272003         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272004         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272009         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272011         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272014         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272018         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272022         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272024         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 21002272025         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 22003039002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Octenidindihydrochlorid | 22003039004         | 2        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 20000606005         | 2        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 18223403            | 2        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 18223413            | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 183223424           | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 20000606012         | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. ... | Octenidindihydrochlorid | 20000606019         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Octenidindihydrochlorid | 18223416            | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Octenidindihydrochlorid | 20000606006         | 2        |
| Caesar & Loretz/AHD       | Octenidindihydrochlorid | 20000606001         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Octenidindihydrochlorid | 20000606019         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Octenidindihydrochlorid | 20004187002         | 1        |
| Caesar & Loretz           | Octenidindihydrochlorid | 232215              | 1        |
| Caesar&Lorenz / Gehe      | Octenidindihydrochlorid | 18223419            | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Octenidindihydrochlorid | 2000487017          | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH, ...   | Octenidindihydrochlorid | 17042302            | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Octenidindihydrochlorid | 16335504            | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Octenidindihydrochlorid | 20000606011         | 1        |
| Caleo/ Fiebig             | Octenidindihydrochlorid | 17218508            | 2        |
| CALEO/Noweda              | Octenidindihydrochlorid | 20000606006         | 1        |
| Caleo                     | Octenidindihydrochlorid | 16033001            | 1        |
| Caleo                     | Octenidindihydrochlorid | 18197504            | 1        |
| Caleo                     | Octenidindihydrochlorid | 18223409            | 1        |
| Caleo                     | Octenidindihydrochlorid | 2000606001          | 1        |
| Calo, Hilden/ Phönix      | Octenidindihydrochlorid | 20004187012         | 1        |
| Calo/Gehe                 | Octenidindihydrochlorid | 16335508            | 1        |
| Calo/Gehe                 | Octenidindihydrochlorid | 18223404            | 1        |
| carelo                    | Octenidindihydrochlorid | 22003039005         | 1        |
| Cealo/Anzag               | Octenidindihydrochlorid | 211203(20004187015) | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Octenidindihydrochlorid | 15006207            | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Octenidindihydrochlorid | 16325305            | 1        |
| Cealo                     | Octenidindihydrochlorid | 17218507            | 1        |
| Cealo                     | Octenidindihydrochlorid | 20000606001         | 1        |
| Cealo5440                 | Octenidindihydrochlorid | 17218501            | 1        |
| Ceasar & Loretz GmbH...   | Octenidindihydrochlorid | 16335509            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Ceasar & Loretz         | Octenidindihydrochlorid | 20004187012      | 3        |
| Celo                    | Octenidindihydrochlorid | 16277802         | 1        |
| Celo                    | Octenidindihydrochlorid | 20000606006      | 2        |
| Ebert & Jacobi          | Octenidindihydrochlorid | 16032902         | 1        |
| Ebert & Jacobi          | Octenidindihydrochlorid | 16325406         | 1        |
| EuRho/ AHD              | Octenidindihydrochlorid | 17218507         | 1        |
| EuRho/Sanacorp          | Octenidindihydrochlorid | 16335508         | 1        |
| Euro OTC                | Octenidindihydrochlorid | 16032803         | 1        |
| Euro OTC                | Octenidindihydrochlorid | 17218501         | 1        |
| Euro OTC                | Octenidindihydrochlorid | 18197502         | 2        |
| Euro OTC                | Octenidindihydrochlorid | 18223404         | 1        |
| Euro OTC                | Octenidindihydrochlorid | 18223413         | 4        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 15356601         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 15356703         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 16277802         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 16335507         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 16335510         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 18017402         | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 18197501         | 3        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 18223403         | 2        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 187223403        | 1        |
| Fagron                  | Octenidindihydrochlorid | 18A12-B03-346964 | 1        |
| Ferak / Caesar & Lor... | Octenidindihydrochlorid | 18197502         | 1        |
| Ferak Berlin GmbH/ AHD  | Octenidindihydrochlorid | 20000620002      | 1        |
| Ferak/Noweda            | Octenidindihydrochlorid | 202120           | 1        |
| Ferak/Phoenix           | Octenidindihydrochlorid | 62120            | 1        |
| Fiebig                  | Octenidindihydrochlorid | 18017402         | 1        |
| Fiebig                  | Octenidindihydrochlorid | 20000606009      | 1        |
| Fresenius               | Octenidindihydrochlorid | 60715101         | 1        |
| Gehe 21-01-2019         | Octenidindihydrochlorid | 18223403         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 15356603         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 15356703         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 16325305         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 17042305         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 17218509         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 18197501         | 1        |
| Gehe amax               | Octenidindihydrochlorid | 20000606006      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 16032909         | 2        |
| GEHE                    | Octenidindihydrochlorid | 16325304         | 1        |
| GEHE                    | Octenidindihydrochlorid | 16325305         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 16335502         | 1        |
| gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 17042602         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 17042903         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 17218501         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 17218508         | 1        |
| GEHE                    | Octenidindihydrochlorid | 17218509         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 172218508        | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 18017402         | 2        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 18223401         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 18223403         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 18223419         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 18223424         | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 20000606018      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 20004187003      | 1        |
| gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 20004187016      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 20004187016      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 21002272018      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 21002272022      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 22003039002      | 1        |
| Gehe                    | Octenidindihydrochlorid | 22003039005      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge        | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|---------------|----------|
| Hepart                  | Octenidindihydrochlorid | 17218508      | 1        |
| Jenne                   | Octenidindihydrochlorid | 17218507      | 1        |
| JENNE                   | Octenidindihydrochlorid | 17218508      | 1        |
| Jenne                   | Octenidindihydrochlorid | 18197502      | 2        |
| Jenne                   | Octenidindihydrochlorid | 18223416      | 1        |
| Jenne                   | Octenidindihydrochlorid | 20004187009   | 1        |
| Kehr                    | Octenidindihydrochlorid | 17218508      | 1        |
| Kehr                    | Octenidindihydrochlorid | 21002272014   | 1        |
| Kehr                    | Octenidindihydrochlorid | 21002272018   | 1        |
| Krieger                 | Octenidindihydrochlorid | 20000606019   | 1        |
| Krieger                 | Octenidindihydrochlorid | 3132          | 1        |
| Löwen City-Apotheke ... | Octenidindihydrochlorid | 2042015       | 1        |
| Noweda /Cealo           | Octenidindihydrochlorid | 20000606006   | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 16335507      | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 17218501      | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 18223403      | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 18223415      | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 18223420      | 2        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 1822419       | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 20000606019   | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187001   | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187016   | 2        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187017   | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 2004187009    | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 21002272003no | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 21002272024   | 1        |
| Noweda                  | Octenidindihydrochlorid | 22003039005   | 1        |
| Pheonix                 | Octenidindihydrochlorid | 17218509      | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 17218506      | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 18223415      | 2        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 20000606016   | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 20004187003   | 2        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 20004187016   | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 22003039002   | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 22003039005   | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3033          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3040          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3107          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3113          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3221          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3419          | 1        |
| Phoenix                 | Octenidindihydrochlorid | 3423          | 1        |
| Phönix Gotha            | Octenidindihydrochlorid | 17218508      | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 17218506      | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 20000606011   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187003   | 2        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187006   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 20004187013   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 2000606019    | 1        |
| PHÖNIX                  | Octenidindihydrochlorid | 21002272002   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 21002272006   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 21002272018   | 1        |
| Phönix                  | Octenidindihydrochlorid | 3155          | 1        |
| sanacorb                | Octenidindihydrochlorid | 18197502      | 1        |
| Sanacorp                | Octenidindihydrochlorid | 16335504      | 1        |
| Sanacorp                | Octenidindihydrochlorid | 17218509      | 1        |
| Sanacorp                | Octenidindihydrochlorid | 18223426      | 1        |
| Spangro                 | Octenidindihydrochlorid | 17042305      | 1        |

- 219 784 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 072 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octenidindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 500             | 0              | 148 631         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 173 843         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2285            | 93             | 219 784         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 96,0892 % (> 95,9630 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20759     | 20988              | 12,18                     | 166,34                          |
| 20988     | 20988              | 0,00                      | 162,96                          |
| 21331     | 21947              | 19,90                     | 174,87                          |
| 21888     | 21947              | 3,44                      | 164,13                          |
| 21947     | 21947              | 0,00                      | 167,00                          |
| 23307     | 23307              | 0,00                      | 175,94                          |
| 23309     | 23309              | 0,00                      | 166,74                          |
| 24597     | 23309              | 21,06                     | 166,52                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ofloxacin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21047-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ofloxacin               | 4     | 2     | 10    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Ciprofloxacinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Pilocarpinhydrochlorid | 104,00                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Ofloxacin | 13A17-N01        | 21047     | 40       | 1403155    |
| Fagron    | Ofloxacin | 13A17-N01        | 21052     | 40       | 20130123   |
| Fagron    | Ofloxacin | 13A17-N01        | 21811     | 60       | 20130123   |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-312926 | 21918     | 60       | 20151006   |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-325226 | 23090     | 40       | 1707611    |
| Fagron    | Ofloxacin | 18J30-B01-360431 | 24598     | 40       | 20190419   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-337265 | 23753     | 40       |
| Fagron    | Ofloxacin | 22L30-B09-218540 | 26915     | 40       |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-337265 | 23754     | 40       |
| Fagron    | Ofloxacin | 22L30-B09-218540 | 26915SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.



- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Ofloxacin | 15H19-B01          | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 13A17-N01          | 2        |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-314470   | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-318532   | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-337265   | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H1-0F-M20150401B | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 18J30-B01          | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 18J30-B01_363954   | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 18J30-B01-363954   | 3        |
| Fagron    | Ofloxacin | B01-3619609        | 1        |
| Fagron    | Ofloxacin | 15H19-B01-343412   | 1        |

- 222 148 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ofloxacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 0              | 222 148         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21047     | 21047              | 0,00                      | 167,76                          |
| 21052     | 21047              | 7,06                      | 166,92                          |
| 21811     | 23090              | 18,70                     | 146,88                          |
| 21918     | 23090              | 16,02                     | 148,32                          |
| 23090     | 23090              | 0,00                      | 168,62                          |
| 24598     | 23090              | 9,99                      | 169,64                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Omeprazol                                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21098-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Omeprazol               | 6     | 3     | 112   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Thiomersal | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cyproteronacetat | 98,17                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Omeprazol | 15K12-B02-314608 | 22740     | 40       | 20151124   |
| Fagron    | Omeprazol | 15K12-B02-314608 | 22890     | 40       | 20151124   |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-362735 | 24768     | 40       | 1910227    |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21-375443 | 25582     | 40       | 20200715   |
| Fagron    | Omeprazol | 22G08-B01-221106 | 26384     | 40       | 20220714   |
| Fagron    | Omeprazol | 22L08-B02-225402 | 26539     | 40       | 20221228   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Inresa    | Omeprazol | OPFP14017 | 21787     | 60       | 1507407    |
| Inresa    | Omeprazol | OPFP14017 | 21796     | 60       | 20140228   |
| Inresa    | Omeprazol | OPFP14017 | 22284     | 60       | 20140528   |
| Inresa    | Omeprazol | OPFP14017 | 23273     | 40       | 20150428   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Omeprazol | 16I20-B03-328940 | 23272                | 40       |
| Fagron    | Omeprazol | 18K01-B03-358185 | 24583                | 40       |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31-B01-218818 | 26151                | 40       |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31-B01-218818 | 26151SI              | 20       |
| Fagron    | Omeprazol | 22G08-B01-221106 | 26384SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Omeprazol | 22L08-B02-225402 | 26539SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 465 Spektren von 172 *Apo-Ident*-Kunden aus 127 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 112 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz  | Charge            | Spektren |
|---------------------|-----------|-------------------|----------|
|                     | Omeprazol |                   | 1        |
|                     | Omeprazol | 22C31-B01-218818  | 1        |
|                     | Omeprazol | 22L08-B02-225402  | 4        |
|                     | Omeprazol | 0PFP21008         | 1        |
| Alliance Healthcare | Omeprazol | 20F18-F21-375443  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 15k12b022314608   | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 15K12B02314608    | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 16120-B03-329040  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 17H15-B03         | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 17H15-B03-340200  | 2        |
| Caelo               | Omeprazol | 17H15-B03342821   | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 17K28-B07-348698  | 6        |
| Caelo               | Omeprazol | 18E22-B03-353496  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 18K01-B03-358185  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 19F14-B01         | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 20f18-f21-371963  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 21D08-F03-526829  | 1        |
| Caelo               | Omeprazol | 22444             | 2        |
| Fagron              | Omeprazol |                   | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 15B26-B40-305669  | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 15k12-B02         | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 15K12-B02         | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 15K12-B02-314608  | 7        |
| Fagron              | Omeprazol | 15K12-B02-525174  | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 16/20-B03         | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 16/20-B03-328940  | 4        |
| Fagron              | Omeprazol | 16B16-B01-52535   | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 16I20-B03-328940  | 7        |
| Fagron              | Omeprazol | 16J20-B03-328940  | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 16120-B03-328940  | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17B28-B02         | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 17B28-B02-525511  | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 17-B28-B02-525511 | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17B28-B02-525557  | 3        |
| Fagron              | Omeprazol | 17H15-B03         | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 17H15-B03-340200  | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17h15-b03-342821  | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17H15B03342821    | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17H15-B03-342821  | 18       |
| Fagron              | Omeprazol | 17h15b0334821     | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17K28-B07         | 2        |
| Fagron              | Omeprazol | 17k28b07348698    | 1        |
| Fagron              | Omeprazol | 17K28-B07-348698  | 16       |
| Fagron              | Omeprazol | 17K28-B07-3486998 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge                     | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------------|----------|
| Fagron    | Omeprazol | 18E22-B03                  | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 18e22b03353496             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 18E22B03353496             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 18E22-B03-353496           | 12       |
| Fagron    | Omeprazol | 18e22-b03-353496           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 18K01-B03                  | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 18K01B03358185             | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 18K01-B03-358185           | 16       |
| Fagron    | Omeprazol | 18K01-B03-358186           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14                      | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01                  | 4        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-362735           | 14       |
| Fagron    | Omeprazol | 19f14-B01-363425           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14B01363425             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-363425           | 13       |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-363427           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-36345            | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14-B01-526150           | 4        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F14B01526150Set19L06-Ko2 | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19F-B01-363425             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 19J29-F03                  | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 19J29-F03-367825           | 12       |
| Fagron    | Omeprazol | 19L09-K02                  | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A16-F02                  | 6        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A16-F02-367834           | 3        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A16-F02-368827           | 9        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A16-F02-368828           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A16-F02-368827           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20A416-F02-368827          | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21                  | 4        |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21-371963           | 23       |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21-3754403          | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18F21375443             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21-375443           | 32       |
| Fagron    | Omeprazol | 20F18-F21-526401           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 20J27-F02                  | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20J27-F02-376140           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20j27-f02-526599           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 20J27-F02-526599           | 3        |
| Fagron    | Omeprazol | 20J27F-F02-376140          | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21/01-B05-213885           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21101-B05-213885           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21C30-B03                  | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21D08F03526829             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21D08-F03-526829           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 21D08-F03-526980           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21H04-B12-213937           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 21I01-B05                  | 3        |
| Fagron    | Omeprazol | 21I01-B05-213885           | 28       |
| Fagron    | Omeprazol | 21I01-B05-217276           | 3        |
| Fagron    | Omeprazol | 21I1-B05                   | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21101-B05-21028            | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 21101-B05-213885           | 4        |
| Fagron    | Omeprazol | 21001-B05-213885           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31-B01                  | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31-B01-218672           | 2        |
| Fagron    | Omeprazol | 22c31-b01-218818           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31B01218818             | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31B-01-218818           | 1        |
| Fagron    | Omeprazol | 22C31-B01-218818           | 16       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz  | Charge                     | Spektren |
|--------------------------|-----------|----------------------------|----------|
| Fagron                   | Omeprazol | 22C31-B01-21888            | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | 22C31-B01-218818           | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | 22G08-B01-221106           | 14       |
| Fagron                   | Omeprazol | 22L08-B02-225402           | 7        |
| Fagron                   | Omeprazol | 20F18-F21-371963           | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | 20F18-F21-375443           | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | b01-2188108                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | B01-3634205                | 2        |
| Fagron                   | Omeprazol | B01-526150                 | 2        |
| Fagron                   | Omeprazol | B05-2138805                | 3        |
| Fagron                   | Omeprazol | B05-213885                 | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | F02-3678304                | 2        |
| Fagron                   | Omeprazol | F02-3688207                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | F02-3761400                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | F03-3678205                | 4        |
| Fagron                   | Omeprazol | F03-5268209                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | F21-3719603                | 2        |
| Fagron                   | Omeprazol | F21-3719605                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | F21-3754403                | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP16030                  | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP17033                  | 3        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP18052                  | 2        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP18052/18K01-B03-358185 | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP19002                  | 3        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP19002/19F14-B01-526150 | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP19017                  | 1        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP20024                  | 3        |
| Fagron                   | Omeprazol | OPFP21028                  | 3        |
| Fargon/AHD               | Omeprazol | 17K28-B07                  | 1        |
| Fargon/AHD               | Omeprazol | 18K01-B03                  | 1        |
| Fargon/Fiebig            | Omeprazol | 18K01-B03                  | 1        |
| Fargon/Phönix            | Omeprazol | 21I01-B05-213885           | 1        |
| Fargon                   | Omeprazol | 19J29-F03-367825           | 1        |
| Ferdinand Eimermacher    | Omeprazol | 4271019                    | 1        |
| Fragon                   | Omeprazol | 17K28-B07-348698           | 1        |
| Gehe                     | Omeprazol | 17H15-B03-342821           | 1        |
| Lee Pharma Limited/ Gehe | Omeprazol | 19F14-B01-363425           | 2        |
| Lee Pharma Ltd.          | Omeprazol | 21101-B05-213885           | 1        |
| Noweda                   | Omeprazol | 15K15-B02-314608           | 1        |
| Noweda                   | Omeprazol | 17H15-B03-342821           | 3        |
| noweda                   | Omeprazol | 19j29-f03-367825           | 1        |
| Phoenix                  | Omeprazol | 18E22-B03-353496           | 4        |
| Phönix                   | Omeprazol | 17K28-B07-348698           | 2        |
| Phönix                   | Omeprazol | 20A16-F02-368827           | 1        |
| Phönix                   | Omeprazol | 21I01B05213885             | 1        |
| Phönix                   | Omeprazol | 22C31-B01-218818           | 4        |
| Sanacorp                 | Omeprazol | 17H15-B03-342821           | 1        |
| Sanacorp                 | Omeprazol | 22L08B02225402             | 1        |

- 221 697 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 181 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.



## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Omeprazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 450             | 15             | 221 697         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 96,7742 % (> 96,1290 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21787     | 21787              | 0,00                      | 98,20                           |
| 21796     | 21787              | 4,72                      | 99,78                           |
| 22284     | 21787              | 4,55                      | 97,27                           |
| 22740     | 21787              | 15,08                     | 95,38                           |
| 22890     | 21787              | 14,81                     | 99,20                           |
| 23273     | 21787              | 6,98                      | 102,28                          |
| 24768     | 24768              | 0,00                      | 123,42                          |
| 25582     | 21787              | 7,63                      | 103,28                          |
| 26384     | 21787              | 5,74                      | 97,79                           |
| 26539     | 21787              | 5,53                      | 98,37                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ornithinaspartat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20842-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; L-Ornithinaspartat; Ornithini aspartas; Ornithinum asparticum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ornithinaspartat        | 8     | 4     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Carbomere | 94,93                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1312030-01       | 21710     | 60       | 1506280    |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1611018          | 22924     | 40       | 20161213*  |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1611018-01       | 23198     | 40       | 20161213   |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2301047          | 26592     | 40       | 20230307*  |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2307023          | 26877     | 40       | 20230804*  |
| Fagron    | Ornithinaspartat | 14A20-B07-296093 | 21694     | 45       | 1506279    |
| Fagron    | Ornithinaspartat | 14I24-B04-307758 | 22599     | 40       | 20141110   |
| Fagron    | Ornithinaspartat | 14I24-B04-307758 | 22600     | 40       | 20141110   |
| Fagron    | Ornithinaspartat | 17I21-B05-342561 | 23864     | 40       | 1804455    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 385 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 746 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1711015 | 23899                | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1805026 | 24125                | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 1907037 | 24859                | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2201011 | 25959                | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2201011 | 25959SI              | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2301047 | 26592SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Ornithinaspartat | 2307023 | 26877SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinaspartat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 385             | 0              | 148 746         |
| Typ B | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| Typ C | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4416 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21694     | 21694              | 0,00                      | 133,42                          |
| 21710     | 21710              | 0,00                      | 112,19                          |
| 22599     | 21694              | 6,61                      | 134,11                          |
| 22600     | 21710              | 11,52                     | 110,61                          |
| 22924     | 22924              | 0,00                      | 119,12                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 23198            | 21694                          | 10,94                                | 138,07                                     |
| 23864            | 23864                          | 0,00                                 | 97,85                                      |
| 26592            | 26592                          | 0,00                                 | 114,82                                     |
| 26877            | 26877                          | 0,00                                 | 114,45                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ornithinhydrochlorid</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20389-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; L-Ornithinhydrochlorid; Ornithini hydrochloridum; Ornithinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ornithinhydrochlorid    | 7     | 9     | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Lysinhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin   | 85,93                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1307028-01 | 21622     | 120      | 20130813   |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1605011    | 22573     | 40       | 20160601*  |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1612009    | 22923     | 40       | 20170113*  |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2001004    | 25084     | 40       | 20200123*  |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2004018    | 25271     | 40       | 20200731*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2305021   | 26751     | 40       | 20230616*  |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2305021   | 26751SI   | 20       | 20230616*  |
| Fagron    | Ornithinhydrochlorid | 13A03-N05 | 20967     | 40       | 1403094    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1612009-01 | 23009     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1704006    | 23159     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1803018    | 24085     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1906015    | 24810     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2101021    | 25547     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2103016    | 25598     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2107018    | 25764     | 50       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2201012    | 26042     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2301046    | 26572     | 40       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2201012    | 26042SI   | 10       |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2301046    | 26572SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------|----------|
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1014I-03475 | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1704006-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 1906015-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2001004-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2004018-01  | 9        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2101021-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2103016-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2107018-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2201012-01  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 2201012-02  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 315E-03475  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 4712A-03475 | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 516Q-03475  | 1        |
| Euro OTC  | Ornithinhydrochlorid | 5217M-03475 | 1        |
| Fagron    | Ornithinhydrochlorid | 13A03-N05   | 1        |
| Fagron    | Ornithinhydrochlorid | 15A13-B03   | 1        |

- 222 138 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 173 843         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 24              | 0              | 222 138         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 75,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20967     | 20967              | 0,00                      | 200,74                          |
| 21622     | 22573              | 3,24                      | 200,22                          |
| 22573     | 22573              | 0,00                      | 200,33                          |
| 22923     | 22923              | 0,00                      | 200,52                          |
| 25084     | 25084              | 0,00                      | 201,58                          |
| 25271     | 25271              | 0,00                      | 199,84                          |
| 26751     | 26751              | 0,00                      | 200,71                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Oxalsäure</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20458-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.; Kleesäure

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Oxalsäure               | 6     | 3     | 27    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| (s)-Milchsäure | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| L-Äpfelsäure   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Salicylsäure   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat               | 84,47                  | –                              |
| ⋮                                | ⋮                      | ⋮                              |
| Colistinsulfat                   | >50                    | 54,88                          |
| Natriumhyaluronat                | >50                    | 55,62                          |
| Polymyxin-B-sulfat               | >50                    | 57,82                          |
| Riboflavin                       | >50                    | 68,55                          |
| Bacitracin                       | >50                    | 70,09                          |
| Amphotericin B                   | >50                    | 81,42                          |
| Cyanocobalamin                   | >50                    | 84,09                          |
| Tosylchloramid-Natrium           | >50                    | 104,17                         |
| Carmellose-Natrium               | >50                    | 107,31                         |
| Calciumglycerophosphat           | >50                    | 113,97                         |
| Scopolaminhydrobromid            | >50                    | 125,68                         |
| Nystatin                         | >50                    | 132,68                         |
| Calciumpantothenat               | >50                    | 133,14                         |
| Triamcinolon                     | >50                    | 135,03                         |
| Gelatine, weiß                   | >50                    | 140,21                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | >50                    | 140,57                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | >50                    | 158,13                         |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Weizenstärke                             | >50                    | 160,37                         |
| Estriol                                  | >50                    | 162,14                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 164,10                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 167,62                         |
| Fructose                                 | >50                    | 170,71                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 185,37                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 189,46                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4             | >50                    | 208,79                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 223,49                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 224,35                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 287,43                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 288,58                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Oxalsäure | 13353901 | 21042     | 40       | 20131029   |
| Caelo     | Oxalsäure | 12212410 | 21066     | 40       | 1403223    |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353918 | 21774     | 60       | 20131029   |
| Caelo     | Oxalsäure | 171140   | 23287     | 40       | 20170426*  |
| Caelo     | Oxalsäure | 171140   | 23688     | 40       | 20170426*  |
| Caelo     | Oxalsäure | 18202403 | 24428     | 40       | 1905160    |
| Caelo     | Oxalsäure | 20000475 | 25207     | 40       | 20200313*  |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Oxalsäure | 13353905 | 21453     | 60       |
| Caelo     | Oxalsäure | 20003046 | 25623     | 40       |
| Caelo     | Oxalsäure | 21004224 | 26007     | 40       |
| Caelo     | Oxalsäure | 21004224 | 26007SI   | 10       |

- 174093 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 32 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Spektren |
|-----------|-----------|----------|----------|
| Caelo     | Oxalsäure | 10383104 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 11111703 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 12147010 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 12212406 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 12212407 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 12212411 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13195413 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13195414 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353901 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353905 | 3        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353907 | 2        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353910 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 13353915 | 1        |
| Caelo     | Oxalsäure | 14334703 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge         | Spektren |
|-------------------------|-----------|----------------|----------|
| Caelo                   | Oxalsäure | 15399901       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 16050205       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 16297401       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 17114003       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 17344503       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 18196401       | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 4812U-01039    | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 7111808        | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | 914E-01039     | 1        |
| Caelo                   | Oxalsäure | Retest17111401 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxalsäure | 20003046001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Oxalsäure | 20000475004    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ ... | Oxalsäure | 13353920       | 1        |
| Nachprüfung             | Oxalsäure |                | 1        |
| sanacorp                | Oxalsäure | 11098213       | 1        |

- 222 130 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 280 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxalsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 150             | 0              | 174 093         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 32              | 0              | 222 130         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 81,2500 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21042     | 21066              | 6,22                      | 148,53                          |
| 21066     | 21066              | 0,00                      | 142,94                          |
| 21774     | 21066              | 7,08                      | 142,45                          |
| 23287     | 23287              | 0,00                      | 145,91                          |
| 23688     | 23688              | 0,00                      | 146,05                          |
| 24428     | 24428              | 0,00                      | 146,99                          |
| 25207     | 25207              | 0,00                      | 133,29                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Oxetacain</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 23686-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Oxetacain; Oxetacainum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Oxetacain               | 5     | 1     | 16    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Clobetasolpropionat | 109,63                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz  | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-----------|--------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Oxetacain | AP010-160120 | 24104     | 40       | 1809415    |
| Caelo        | Oxetacain | 172498       | 23686     | 40       | 20170925*  |
| Caelo        | Oxetacain | 191134       | 24757     | 40       | 20190523*  |
| Euro OTC     | Oxetacain | 2002021      | 25254     | 40       | 20200612*  |
| Euro OTC     | Oxetacain | 2002020-01   | 25293     | 40       | 20200714   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

verschiedenen Chargen.

- 148 931 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Oxetacain | 17249805 | 23916     | 50       |

- 174 193 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 72 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Spektren |
|-----------|-----------|-----------|----------|
| Caelo     | Oxetacain | 17249805  | 1        |
| Caelo     | Oxetacain | 17249806  | 1        |
| Caelo     | Oxetacain | 17249808  | 1        |
| Caelo     | Oxetacain | 17249809  | 1        |
| Caelo     | Oxetacain | 17249810  | 6        |
| Caelo     | Oxetacain | 191134001 | 7        |
| Caelo     | Oxetacain | 191134002 | 9        |
| Caelo     | Oxetacain | 191134005 | 5        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caelo                   | Oxetacain | 191134007   | 4        |
| Caelo                   | Oxetacain | 19113401    | 8        |
| Caelo                   | Oxetacain | 19113402    | 9        |
| Caelo                   | Oxetacain | 21001626002 | 2        |
| Caelo                   | Oxetacain | 91134002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxetacain | 191134007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxetacain | 191134005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxetacain | 191134007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxetacain | 19113402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Oxetacain | 191134001   | 4        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Oxetacain | 191134002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Oxetacain | 191134005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Oxetacain | 191134007   | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Oxetacain | 191134005   | 1        |
| EuRho                   | Oxetacain | 2002021-01  | 1        |
| Euro OTC                | Oxetacain | 2002020-02  | 1        |
| Euro OTC                | Oxetacain | 2002020-03  | 2        |
| Kehr                    | Oxetacain | 17249805    | 1        |

- 222 090 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxetacain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 50              | 0              | 174 193         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 72              | 0              | 222 090         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 88,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,6667 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.



### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23686     | 23686              | 0,00                      | 144,26                          |
| 24104     | 24104              | 0,00                      | 149,94                          |
| 24757     | 24757              | 0,00                      | 145,09                          |
| 25254     | 25254              | 0,00                      | 152,42                          |
| 25293     | 24104              | 9,99                      | 147,97                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Oxybuprocainhydrochlorid                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20958-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum; Oxybuprocainum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Oxybuprocainhydrochlorid | 6     | 3     | 17    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                      | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Benzocain                            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cinchocainhydrochlorid               | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Cocainhydrochlorid                   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocainhydrochlorid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Pyridoxinhydrochlorid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sotalolhydrochlorid                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracain                            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracainhydrochlorid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 111,29                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13D16-N12        | 20958     | 40       | 1402060            |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13J24-B07-295015 | 21799     | 60       | AR-15-FG-014812-02 |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13J24-B07-295015 | 21799SI   | 60       | AR-15-FG-014812-02 |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 15A26-B07-306787 | 21922     | 60       | 20150203           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 15A26-B07-306787 | 21922SI   | 60       | 20150203           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06-334330 | 23719     | 40       | 20170113           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06-334330 | 23720     | 40       | 20170113           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 17G21-B03-338576 | 23745     | 40       | 20170823           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06-334330 | 23752     | 40       | 20170113           |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 19K04-B04-195510 | 25581     | 40       | 20191114           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 18F20-B02-355633 | 24580     | 40       |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 20B13-B01-197691 | 25744     | 50       |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 20I03-B06-202527 | 25940     | 40       |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 20I03-B06-202527 | 25940SI   | 40       |

- 174073 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Oxybuprocainhydrochlorid | 14G21B02300384   | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 12L19N01         | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13C01-N01        | 4        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13h13-n05        | 2        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 13J24B07295015   | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 15A26-B07        | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06        | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06-332495 | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 18F20-B02-351233 | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 18F20-B02-355633 | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 19K04-B04-195510 | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 19K04-B04-195511 | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 20B13-B01-197691 | 2        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 20I03-B06-202527 | 2        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 3613N-07321      | 1        |
| Fagron    | Oxybuprocainhydrochlorid | 4612M-03639      | 1        |
| Klenk     | Oxybuprocainhydrochlorid | 3613M-07321      | 1        |
| Phönix    | Oxybuprocainhydrochlorid | 16L05-B06-329642 | 1        |

- 222138 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47290 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybuprocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 23              | 1              | 222 138         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,8333 % (> 83,3333 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20958     | 20958              | 0,00                      | 139,96                          |
| 21799     | 21799              | 0,00                      | 118,42                          |
| 21922     | 21799              | 11,33                     | 134,20                          |
| 23719     | 21799              | 17,58                     | 140,51                          |
| 23720     | 21799              | 15,51                     | 138,34                          |
| 23745     | 21799              | 17,84                     | 140,32                          |
| 23752     | 21799              | 20,72                     | 142,60                          |
| 25581     | 21799              | 16,24                     | 138,02                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Oxybutyninhydrochlorid                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20565-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum; Oxybutyninum hydrochloricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Oxybutyninhydrochlorid  | 6     | 6     | 76    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Atropinsulfat              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Bromhexinhydrochlorid      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Butylscopolaminiumbromid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Homatropinhydrobromid      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Ipratropiumbromid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybuprocainhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Clobetasolpropionat | 118,49                 | –                              |
| ⋮                   | ⋮                      | ⋮                              |
| Prednicarbat        | >50                    | 68,43                          |
| Levocarnitin        | >50                    | 96,73                          |
| Cyproteronacetat    | >50                    | 110,43                         |
| Capsaicin           | >50                    | 110,95                         |
| Natriumcitrat       | >50                    | 145,77                         |
| Tetracain           | >50                    | 211,57                         |
| Norethisteronacetat | >50                    | 267,23                         |
| Alfatradiol         | >50                    | 293,31                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 302,36                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 318,11                         |
| Valin                     | >50                    | 439,36                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 441,63                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 472,30                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 536,23                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 558,67                         |
| Triclosan                 | >50                    | 1614,82                        |
| Amifampridin              | >50                    | 1860,47                        |
| Saccharose                | >50                    | 1933,16                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2005030          | 25351     | 40       | 20200911*          |
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2010024          | 25457     | 40       | 20201201*          |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 13H26-B03-290572 | 21543     | 60       | AR-15-FG-002173-01 |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 14A29-B09-293841 | 21704     | 45       | 20140227           |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 14I16-B03-312059 | 22732     | 40       | 20141007           |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01-359482 | 25059     | 40       | 20181217           |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 265 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 866 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 300 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2205010          | 26189     | 40       |
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2301024          | 26578     | 40       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 12D24-N07        | 20565     | 40       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-321181 | 23268     | 40       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344347 | 23995     | 40       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-220138 | 26288     | 40       |
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2205010          | 26189SI   | 20       |
| Euro OTC  | Oxybutyninhydrochlorid | 2301024          | 26578SI   | 20       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-220138 | 26288SI   | 20       |

- 173 943 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 194 Spektren von 63 *Apo-Ident*-Kunden aus 81 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 76 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz               | Charge               | Spektren |
|--------------|------------------------|----------------------|----------|
|              | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-224479     | 1        |
|              | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-227285     | 1        |
| Audor Pharma | Oxybutyninhydrochlorid |                      | 3        |
| Audor Pharma | Oxybutyninhydrochlorid | AP0H/043/2017-2018   | 2        |
| Audor Pharma | Oxybutyninhydrochlorid | AP0H/067/2018-2019   | 2        |
| Audor Pharma | Oxybutyninhydrochlorid | AP0H0122017201810B   | 2        |
| Audor Pharma | Oxybutyninhydrochlorid | AP0H0122017-2018-10B | 1        |
| Caelo        | Oxybutyninhydrochlorid | 129099               | 1        |
| Caelo        | Oxybutyninhydrochlorid | 15F05-B03-318524     | 4        |
| Caelo        | Oxybutyninhydrochlorid | 16/23-B03-328916     | 1        |
| Caelo        | Oxybutyninhydrochlorid | 16/23-B03-333371     | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant      | Substanz               | Charge               | Spektren |
|----------------|------------------------|----------------------|----------|
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18_B02_321181     | 2        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-321181     | 3        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-326183     | 1        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 16I23-B03-328916     | 1        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03            | 2        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344348     | 1        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344350     | 1        |
| Caelo          | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344350     | 1        |
| Euro OTC       | Oxybutyninhydrochlorid | 2010024-01           | 4        |
| Euro OTC       | Oxybutyninhydrochlorid | 2010024-02           | 1        |
| Fagro/Sanacorp | Oxybutyninhydrochlorid | 16/23-B03-32891613   | 1        |
| Fagro/Sanacorp | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-326183     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 127979               | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 129099               | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 130563               | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 13H26-B03            | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 13H26-B03-287325     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14/16_B03_300207     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14/16-B03-300207     | 5        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14/16-B03-300209     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14A29_B09_307322     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14a29-b09-307322     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14A29-B09-307322     | 5        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14I16-B03            | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 14I16-B03-300207     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 15F05_B03_315221     | 5        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 15F05-b03-315220     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 15F05-B03-315221     | 6        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 15F05-B03-318524     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16/23-b03-333371     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 1607080              | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-322538     | 3        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16A18-B02-326183     | 3        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16I23-B03-328916     | 3        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16I23-B03-329448     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16I23-B03-333371     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 16I23-b03-328916     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 1709250/16I23-B03-33 | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03            | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344347     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344348     | 6        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-344350     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-345554     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-346964     | 4        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-347807     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12B03349624       | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-349624     | 3        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-350471     | 3        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-351262     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12B03352129       | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-353049     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18A23-B03-351262     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01            | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01-358358     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01-359482     | 7        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01-363434     | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 18K22-B01-363953     | 2        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 20K100-F04-375776    | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 20K10-F04            | 1        |
| Fagron         | Oxybutyninhydrochlorid | 20K10-F04            | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 20K10-F04-3757706 | 2        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 20K10-F04-375776  | 5        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 20K10-F04-375777  | 13       |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 21G01-F05-379447  | 8        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-2164002 | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 21H27-B01-218125  | 3        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 22032E005         | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 22032F004         | 5        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 4375777           | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 5-37944007        | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | F04-3757706       | 2        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | F04-3757707       | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | F04-375776        | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | F05-379449        | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | LCA0100105        | 1        |
| Fagron    | Oxybutyninhydrochlorid | 0H/044/2020-2021  | 1        |
| Krieger   | Oxybutyninhydrochlorid | F04-3757707       | 1        |
| Noweda    | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-347807  | 1        |
| Noweda    | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-351262  | 1        |
| Phoenix   | Oxybutyninhydrochlorid | 16/23-B03-328916  | 1        |
| Phoenix   | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-346964  | 1        |
| Phoenix   | Oxybutyninhydrochlorid | 22032E005         | 2        |
| Phönix    | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-349624  | 1        |
| Sanacorp  | Oxybutyninhydrochlorid | 18A12-B03-353049  | 1        |

- 221 968 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 228 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybutyninhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 265             | 0              | 148 866         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 300             | 0              | 173 943         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 194             | 0              | 221 968         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7358 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,9072 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21543     | 21543              | 0,00                      | 177,89                          |
| 21704     | 25457              | 4,49                      | 175,87                          |
| 22732     | 21543              | 5,03                      | 178,90                          |
| 25059     | 25351              | 9,51                      | 180,03                          |
| 25351     | 25351              | 0,00                      | 181,32                          |
| 25457     | 25457              | 0,00                      | 177,27                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Oxytetracyclinhydrochlorid                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20090-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinhydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum; Oxytetracyclinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 13    | 3     | 146   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                              | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chlortetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ciprofloxacinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Diphenhydraminhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Doxycyclinhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ephedrinhydrochlorid         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Isoxsuprinhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ketaminhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ornithinhydrochlorid         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Papaverinhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylephrinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Promethazinhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Vancomycinhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 57,57                  | –                              |
| ⋮                  | ⋮                      | ⋮                              |
| Dequaliniumchlorid | >50                    | 49,57                          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Eosin gelblich       | >50                    | 77,50                          |
| Tannin               | >50                    | 115,48                         |
| Levothyroxin-Natrium | >50                    | 128,08                         |
| Dithranol            | >50                    | 227,76                         |
| Acetylsalicylsäure   | >50                    | 393,73                         |
| Natriumsalicylat     | >50                    | 430,92                         |
| Benzoessäure         | >50                    | 496,47                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12130001         | 20847     | 40       | 20120530           |
| Caelo     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328103         | 21039     | 40       | 20121214           |
| Caelo     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077002         | 22503     | 40       | AR-16-FG-011460-01 |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-02       | 21600     | 60       | 1507542            |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037          | 21836     | 60       | 20150721*          |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037          | 21999     | 60       | 20150721*          |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025          | 22546     | 40       | 20160609*          |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-01       | 22658     | 40       | AR-16-FG-014422-01 |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025          | 22669     | 40       | 20160609*          |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 22839     | 40       | 20161021           |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 22846     | 40       | 20161021           |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034          | 23137     | 40       | 20170314*          |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701035-02       | 23970     | 40       | 20170314           |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010          | 25657     | 40       | 20210420*          |
| Fagron    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13D08-N11        | 20848     | 60       | 20110131           |
| Fagron    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15D29-B99-309066 | 21915     | 60       | 20150522           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 740 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 391 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 173168           | 23786              | 40       |
| Euro OTC  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033          | 23971              | 40       |
| Fagron    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15L16-B02-322908 | 23226              | 40       |
| Caelo     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12130001         | 20847 <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15L16-B02-322908 | 23417              | 40       |

- 174063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 963 Spektren von 403 *Apo-Ident*-Kunden aus 163 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 145 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                   | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------|----------|
|           | Oxytetracyclinhydrochlorid |            | 1        |
|           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 130602202  | 1        |
|           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-02 | 3        |
|           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 140701201  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|---------------------|----------------------------|------------------|----------|
| 049                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 1        |
| AHD                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815         | 1        |
| AHD                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02       | 1        |
| Alliance Healthcare | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-02       | 1        |
| Alliance Healthcare | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205222-01       | 1        |
| Alliance            | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-03       | 1        |
| Anzag               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328103         | 1        |
| Anzag               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037          | 1        |
| Anzag               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-02       | 1        |
| Apoident            | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-01       | 1        |
| apomix              | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 1        |
| apomix              | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077014         | 1        |
| Bombastus           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33-290732 | 1        |
| Bombastus           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316812         | 1        |
| Bombastus           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815         | 1        |
| Bombastus           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 180103301        | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1/01034-02       | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 11336507         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 11336510         | 3        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12091405         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12130001         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328103         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328104         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328107         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12G10-N04        | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-01       | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33        | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33-290730 | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-01       | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14128003         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14128004         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14I22-B01-301463 | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15060108         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15060109         | 9        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037          | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-01       | 5        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 150603702        | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-02       | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-01       | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 4        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16044007         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077001         | 3        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077002         | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077003         | 3        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077007         | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077008         | 7        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077009         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077011         | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077012         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077015         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077016         | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077017         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1607716          | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 163406010        | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340605         | 4        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340606         | 3        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340609         | 1        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340610         | 15       |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340611         | 2        |
| Caelo               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340616         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01  | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02  | 9        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1716819     | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316805    | 6        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316806    | 4        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316809    | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316811    | 4        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316812    | 3        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815    | 6        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316816    | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316819    | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316820    | 2        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01  | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 21021305    | 1        |
| Caelo                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 5041402     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815    | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316815    | 1        |
| Caesar u. Loretz/Noweda | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02  | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15060109    | 1        |
| Caesar&Loretz           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340610    | 1        |
| caesar                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16077008    | 2        |
| Caleo/ Noweda           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340616    | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316805    | 1        |
| Century Pharmaceutic... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 10305038-0H | 1        |
| Century Pharmaceuticals | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01  | 1        |
| Ebert & Jacobi          | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01  | 2        |
| Eu Rho Pharm/G          | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01  | 1        |
| EuRho / Gehe            | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-03  | 1        |
| EuRho/Alliance Healt... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01  | 1        |
| EuRho/Alliance          | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01  | 1        |
| EuRho/Gehe              | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02  | 1        |
| EuRho/Phönix            | Oxytetracyclinhydrochlorid | YT170302019 | 1        |
| EuRho                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1111061-01  | 1        |
| EuRho                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-01  | 2        |
| EuRho                   | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-03  | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid |             | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1011045-01  | 3        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 10305038    | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 10305038-0H | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1111061-01  | 6        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1111061-61  | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 11701034-02 | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028     | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12050-28    | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-01  | 6        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 120502802   | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-02  | 14       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022     | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 130602201   | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-01  | 24       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 130602202   | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-02  | 14       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-03  | 5        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407011202  | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-01  | 17       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-02  | 17       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 140701203   | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-03  | 5        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-09  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                   | Charge               | Spektren |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-1            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15051507             | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15060109             | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037              | 3        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 150603701            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-01           | 31       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-02           | 32       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-03           | 19       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15060377-01          | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16020228-02          | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025              | 3        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025_01           | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 160202501            | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-01           | 23       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 160202502            | 4        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02           | 55       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-1            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 162025-02            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 170034-01            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17010301             | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034              | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 170103401            | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01           | 51       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-0104915216   | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-015415       | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 170103402            | 3        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02           | 59       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1703130H/1602025-01  | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 170612181            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 171034-02            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 18010322-02          | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033              | 6        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033_02           | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 180103301            | 5        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01           | 90       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01P-190311-2 | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 180103302            | 3        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02           | 56       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-1            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-22           | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 181016183            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 210301001            | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01           | 37       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-02           | 6        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-03           | 11       |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 21111815             | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 28011505             | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 375-18               | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 513E-02865           | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | YT150502056          | 1        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | YT160702059          | 2        |
| Euro OTC                | Oxytetracyclinhydrochlorid | YT170302019          | 1        |
| Euro/ Jenne             | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01           | 1        |
| Euro/Gehe               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02           | 1        |
| Euro/Gehe               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 170103               | 1        |
| Euro/Gehe               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01           | 1        |
| Euro/Gehe               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 181033-02            | 1        |
| Euro/Gehe               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01           | 2        |
| Eurp OTG/AllianceHea... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01           | 1        |
| Fagro/Anzag             | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14122-B01-301464     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid |                  | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12A26-N05        | 3        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12G10-N04        | 7        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 130602203        | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13D08-N11        | 6        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13I26-N11        | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33        | 4        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33-290730 | 3        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33-290731 | 2        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14/22-B01-301464 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14/22-B01-301465 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-01       | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14I22-B01        | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14I22-B01-301464 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14I22-B01-301465 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 14I22-B01-301463 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15D29-B99-308608 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15D29-B99-309066 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15D29-B99-309067 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15L16-b02-322907 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15L16-B02-322907 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 15L16-B02-322908 | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02       | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 4-49732A-2       | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 912A-02865       | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | C22H25CIN209     | 1        |
| Fagron                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 13L19-B33-290731 | 1        |
| Fiebig                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 1        |
| Finteler Apotheke         | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 2        |
| Gehe amax                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-02       | 3        |
| Gehe amax                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 150603737-03     | 1        |
| Gehe amax                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02       | 1        |
| Gehe amax                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 1        |
| Gehe amax                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 4-48969A         | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-01       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12A26-N05        | 2        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12g10-n04        | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1306022-02       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-03       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 3        |
| GEHE                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02       | 1        |
| GEHE                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316805         | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 3        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02       | 1        |
| Gehe                      | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01       | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft     | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01       | 2        |
| L12                       | Oxytetracyclinhydrochlorid | 12328107         | 1        |
| L12                       | Oxytetracyclinhydrochlorid | 16340610         | 1        |
| L30                       | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02       | 1        |
| Laborchemie Apolda/Phönix | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-02       | 1        |
| Nachprüfung vom 23.07.    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 91618269         | 1        |
| Norbrook Lab.Ltd.         | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1506037-01       | 2        |
| Norbrook/Gehe             | Oxytetracyclinhydrochlorid | 140701203        | 1        |
| Noweda/Euro               | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01       | 1        |
| Noweda                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 140701202        | 1        |
| Noweda                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 140701203        | 1        |
| Noweda                    | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                   | Charge     | Spektren |
|-------------------------|----------------------------|------------|----------|
| Noweda                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02 | 1        |
| Noweda                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01 | 2        |
| noweda                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010    | 1        |
| Noweda                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 2103010-01 | 1        |
| Phoenix                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1602025-02 | 1        |
| Phoenix                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316817   | 1        |
| Phoenix                 | Oxytetracyclinhydrochlorid | 3036       | 1        |
| Phönix Gotha            | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1232814    | 1        |
| Phönix Gotha            | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1407012-02 | 1        |
| Phönix                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1205028-01 | 1        |
| Phönix                  | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-02 | 1        |
| Puren Pharma GmbH / ... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 17316816   | 1        |
| Sanacorp                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1701034-01 | 1        |
| SANACORP                | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02 | 1        |
| Yangzhou Liberty Pha... | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-01 | 1        |
| Yangzhou Liberty Pharma | Oxytetracyclinhydrochlorid | 1801033-02 | 2        |

- 221 199 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 149 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxytetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 740             | 0              | 148 391         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 925             | 38             | 221 199         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1892 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 96,0540 % (> 95,7425 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20847     | 21999              | 29,36                     | 121,02                          |
| 20848     | 21836              | 26,57                     | 103,01                          |
| 21039     | 21600              | 16,14                     | 187,54                          |
| 21600     | 21600              | 0,00                      | 186,84                          |
| 21836     | 21836              | 0,00                      | 108,77                          |
| 21915     | 21836              | 62,68                     | 103,59                          |
| 21999     | 21999              | 0,00                      | 141,46                          |
| 22503     | 22503              | 0,00                      | 138,83                          |
| 22546     | 22546              | 0,00                      | 131,30                          |
| 22658     | 22658              | 0,00                      | 128,99                          |
| 22669     | 22669              | 0,00                      | 131,45                          |
| 22839     | 22669              | 36,81                     | 133,44                          |
| 22846     | 22669              | 15,36                     | 131,10                          |
| 23137     | 23137              | 0,00                      | 146,05                          |
| 23970     | 23137              | 37,30                     | 145,88                          |
| 25657     | 25657              | 0,00                      | 168,48                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Palmitoylascorbinsäure                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21053-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Acidum palmitoylascorbinicum; Ascorbylis palmitas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Palmitoylascorbinsäure  | 6     | 5     | 207   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Estriol  | 84,88                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 13K04-N01        | 21053     | 40       | 1403226    |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 13C06-B40-291206 | 21665     | 60       | 20140306   |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-309774 | 21851     | 60       | 20150615   |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-335527 | 23520     | 40       | 20170606   |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-335527 | 23520SI   | 40       | 20170606   |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254 | 24665     | 40       | 20190517   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-375723 | 25583     | 40       | 20201223   |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-375723 | 25583SI   | 40       | 20201223   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 440 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-338484 | 23987                | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364 | 24098                | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04-213672 | 26058                | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 22F07-B01-222885 | 26604                | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 23A09-B04-228316 | 26605                | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-338484 | 23987SI              | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364 | 24098SI              | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254 | 24665SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04-213672 | 26058SI              | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 22F07-B01-222885 | 26604SI              | 40       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 23A09-B04-228316 | 26605SI              | 40       |

- 173 803 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 648 Spektren von 299 *Apo-Ident*-Kunden aus 223 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 206 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz               | Charge           | Spektren |
|--------------------------|------------------------|------------------|----------|
|                          | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525889 | 1        |
|                          | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04-213672 | 1        |
|                          | Palmitoylascorbinsäure | 22F07-B01-222885 | 3        |
|                          | Palmitoylascorbinsäure | 23A09-B04-228316 | 1        |
| 18J22-B03-525911         | Palmitoylascorbinsäure | Fagron           | 1        |
| Bionorica Ethics/ Noweda | Palmitoylascorbinsäure | 85532            | 2        |
| Bionorica Ethics/Noweda  | Palmitoylascorbinsäure | 82275            | 2        |
| Bionorica Ethics         | Palmitoylascorbinsäure | 82275            | 1        |
| Bionorica ethics         | Palmitoylascorbinsäure | 85532            | 2        |
| Bionorica EthicsGmbH...  | Palmitoylascorbinsäure | 74736            | 1        |
| Bionorica/Noweda         | Palmitoylascorbinsäure | 82275            | 1        |
| Bionorica/Noweda         | Palmitoylascorbinsäure | 85532            | 2        |
| Bionorica                | Palmitoylascorbinsäure | 74736            | 1        |
| Bionorica                | Palmitoylascorbinsäure | 74962            | 1        |
| Bionorica                | Palmitoylascorbinsäure | 82275            | 1        |
| Bionorica                | Palmitoylascorbinsäure | 85532            | 1        |
| Bombastus                | Palmitoylascorbinsäure | 525526           | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-525121 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16810-B04525199  | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16B10-B04324111  | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16B10-B04-525199 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16B-B04-525283   | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525489 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525358 | 2        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06        | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-334914 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-525632 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03        | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364 | 2        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525720 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525721 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-355582 | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254 | 2        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-52693  | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | B04-2136007      | 1        |
| Caelo                    | Palmitoylascorbinsäure | K50264890        | 1        |
| DSM Nutritional GmbH     | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-526513 | 1        |
| Euro OTC                 | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03        | 1        |
| Euro OTC                 | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B0152632   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz               | Charge            | Spektren |
|---------------|------------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC      | Palmitoylascorbinsäure | 77773             | 2        |
| Fagrin/Noweda | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09525720   | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure |                   | 7        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 10061708          | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 137-66-6          | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 13C06-B40-291206  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 14I03-N01         | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99         | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15f01-b99-309774  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-52063   | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-525063  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-525121  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 15F01-B99-525122  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16/30-B03         | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16/30-B03-329375  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16/30-B03-330625  | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 1630-B03-525489   | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16B10-B04-525199  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16B10-B04-525228  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16B10-B04-525283  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03         | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-326543  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-329375  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-330625  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-332623  | 5        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525358  | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525380  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525425  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525426  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16I30-B03-525489  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 16L30-B03-332623  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17e18-b06         | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06         | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17e18b06334914    | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-334914  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-335527  | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-336731  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-525514  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-5255225 | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-525524  | 4        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-525525  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-525526  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01         | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04B01338484    | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-338484  | 8        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04B01340474    | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-340474  | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17h04-b01-525632  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-525632  | 4        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18812b09348867    | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18812-B09-525719  | 2        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18812-B09-525720  | 3        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18812-B09-525721  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 188B12-B09-525721 | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03         | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18A10B03344364    | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364  | 22       |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-525701  | 7        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B23-525701  | 1        |
| Fagron        | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09         | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge               | Spektren |
|-----------|------------------------|----------------------|----------|
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B-12-B09-001       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-348867     | 14       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-3488670092 | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12B09525719       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525719     | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525720     | 5        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525721     | 5        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18b12-B09-525799     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09525799      | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525799     | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525820     | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525836     | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525888     | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-525889     | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-52889      | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-528899     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18I22-B03-525911     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18I22-B03-525967     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03            | 9        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03_525967     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18j22-b03-355582     | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-355582     | 6        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-357638     | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-361032     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-525911     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03525967      | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-525967     | 5        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-526006     | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-529967     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19/12-F02            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19112-F02-526151     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 1912-F02             | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19-12F02             | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 1912-F02364765       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 1912-F02-521699      | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25                | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04            | 18       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19d25b04361254       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254     | 24       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361255     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-362604     | 7        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526038     | 10       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526062     | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526080     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526092     | 6        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-Bo4-361254     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02            | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02-364756     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02-364765     | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12F02526151       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02-526151     | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02-526152     | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12F02526170       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02-526199     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19K12-K03            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19112-F02            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 19025-B04            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20/01-F04-373583     | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 2001-F04             | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20101-F04-33584      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge            | Spektren |
|-----------|------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20101-F04-373584  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20101-F04-526393  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17F02          | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02         | 13       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17F02368100    | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-368100  | 20       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-526247  | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-526273  | 12       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-526362  | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-526273  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-04          | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04         | 7        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-373583  | 6        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-373584  | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-526393  | 5        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I0-F04-373584   | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04         | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-373583  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01         | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20107-f01-375723  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-375723  | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-526454  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-526513  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L0-F01-375723   | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02         | 8        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-378353  | 7        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-526522  | 5        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-526524  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-526625  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-259-0010    | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-804         | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04         | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04-213672  | 17       |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04         | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21G17-B04-213672  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16B09217351    | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-B09-217351  | 4        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-B09-221849  | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-B09W-217351 | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-Bo9-217351  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-B09-217351  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 22F07-B01-222885  | 3        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 23061810          | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 25/10/19Fr        | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-373584  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20I0F-F04-373583  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 20L07-F01-375723  | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 525426            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 525489            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 525524            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 525525            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | 925749            | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | A17-F02-368100    | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | B04-2136702       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F01-3757203       | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F02-3681000       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F02-3783503       | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F02-5265203       | 1        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F04-3735803       | 2        |
| Fagron    | Palmitoylascorbinsäure | F04-3735804       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz               | Charge              | Spektren |
|--------------------|------------------------|---------------------|----------|
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | Fagron              | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K45532790           | 2        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K47747490           | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K48951290           | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K48951390           | 2        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K49421190           | 6        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K50642890           | 4        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K50642890/19D25-B04 | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | k51125490           | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | K51125490           | 4        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | UQ90606133          | 1        |
| Fagron             | Palmitoylascorbinsäure | UQ91006215          | 6        |
| Fangro/4           | Palmitoylascorbinsäure | 19I12F02364765      | 1        |
| Fargon/GEHE        | Palmitoylascorbinsäure | 19/12-F02-364765    | 1        |
| Fargon/Noweda      | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-355582    | 1        |
| Fargon/Sanacorp    | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254    | 1        |
| Fargon             | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364    | 1        |
| Fargon             | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254    | 1        |
| Fargon             | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-526523    | 2        |
| Fargon             | Palmitoylascorbinsäure | 21E10-F02-526625    | 1        |
| Fiebig             | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-373584    | 1        |
| Gehe               | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09-348867    | 1        |
| Gehe               | Palmitoylascorbinsäure | 19I12-F02           | 1        |
| GEHE               | Palmitoylascorbinsäure | 22F07-B01-222885    | 2        |
| L12                | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09           | 1        |
| Merck              | Palmitoylascorbinsäure | 16130-B03           | 1        |
| Merck              | Palmitoylascorbinsäure | 17E18-B06-334914    | 1        |
| Merck              | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-357638    | 1        |
| Merck              | Palmitoylascorbinsäure | K50642890           | 1        |
| Noweda / Fargon    | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-368100    | 1        |
| Noweda 27.12.2019  | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526062    | 1        |
| Noweda             | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-525697    | 1        |
| Noweda             | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-525943    | 1        |
| Noweda             | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-362604    | 1        |
| Noweda             | Palmitoylascorbinsäure | 20A17-F02-368100    | 1        |
| Noweda             | Palmitoylascorbinsäure | K50642890           | 1        |
| Noweda_22.01.2020  | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-526038    | 1        |
| PHOENIX 30.06.2014 | Palmitoylascorbinsäure | UQ21206229          | 1        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | 18812-B09-525720    | 2        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09           | 2        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | 18J22-B03-357638    | 1        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | 20I01-F04-526393    | 2        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | 21L16-B09-221849    | 1        |
| Phoenix            | Palmitoylascorbinsäure | F04-3735803         | 1        |
| Phönix/Bionorica   | Palmitoylascorbinsäure | 18A10-B03-344364    | 1        |
| Phönix             | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01-52632     | 1        |
| PHÖNIX             | Palmitoylascorbinsäure | 18a10-B03-344364    | 1        |
| Phönix             | Palmitoylascorbinsäure | 20101-F04-373583    | 1        |
| Sanacorp           | Palmitoylascorbinsäure | 137-66-6            | 1        |
| Sanacorp           | Palmitoylascorbinsäure | 17H04-B01           | 1        |
| Sanacorp           | Palmitoylascorbinsäure | 18B12-B09           | 1        |
| Sanacorp           | Palmitoylascorbinsäure | 19D25-B04-361254    | 2        |

- 221 514 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 087 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmitoylascorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 440             | 0              | 173 803         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 634             | 14             | 221 514         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,8395 % (> 97,3765 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21053     | 21053              | 0,00                      | 86,58                           |
| 21665     | 21053              | 37,33                     | 84,88                           |
| 21851     | 21053              | 41,95                     | 86,18                           |
| 23520     | 21053              | 26,15                     | 87,33                           |
| 24665     | 21053              | 18,35                     | 87,21                           |
| 25583     | 21053              | 36,12                     | 87,22                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pankreas-Pulver</b>                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20976-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatinum; Pancreatis pulvis

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pankreas-Pulver         | 5     | 1     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Lactose-Monohydrat | 57,89                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 13118902    | 20976     | 40       | 1402190    |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 13395203    | 21481     | 60       | 20131218   |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 161397      | 22482     | 60       | 20160527*  |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 16139708    | 23757     | 40       | 20160527   |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 16139708    | 23758     | 40       | 20160527   |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 20002501001 | 25520     | 40       | 20200929   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 173226 | 23797     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|----------|
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 17322602 | 1        |
| Caelo     | Pankreas-Pulver | 17322611 | 1        |

- 222 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen.



zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pankreas-Pulver* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 222 160         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9003 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20976     | 20976             | 0,00                      | 144,37                          |
| 21481     | 22482             | 14,26                     | 121,81                          |
| 22482     | 22482             | 0,00                      | 86,96                           |
| 23757     | 22482             | 5,96                      | 92,16                           |
| 23758     | 22482             | 6,13                      | 88,92                           |
| 25520     | 22482             | 14,05                     | 107,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-



prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Papaverinhydrochlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20481-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum; Papaverinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Papaverinhydrochlorid   | 4     | 3     | 15    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxylaminhydrogensuccinat | 86,80                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 13324310 | 21735     | 60       | 20130920   |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 123161   | 23054     | 40       | 20121127*  |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 180876   | 25614     | 40       | 20180328*  |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 22003603 | 26502     | 30       | 20221216*  |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 22003603 | 26502SI   | 20       | 20221216*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 941 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 163159   | 23053     | 40       |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 16315911 | 23928     | 40       |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 23001264 | 26851     | 40       |
| Caelo     | Papaverinhydrochlorid | 23001264 | 26851SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 18 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz              | Charge        | Spektren |
|---------------------|-----------------------|---------------|----------|
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid |               | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 12166105      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 12166112      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 12316105      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 13324307      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 15160601      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 15160608      | 2        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 16315903      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 16315907      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 16315911      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 17358802      | 1        |
| Caelo               | Papaverinhydrochlorid | 1817Q-02043   | 1        |
| Fagron              | Papaverinhydrochlorid | 21F07-B09     | 2        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX | Papaverinhydrochlorid | 2927/07131314 | 1        |
| Phönix Gotha        | Papaverinhydrochlorid | 12166101      | 1        |
| Phönix Gotha        | Papaverinhydrochlorid | 13324306      | 1        |

- 222 144 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Papaverinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 190             | 0              | 148 941         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 1              | 222 144         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21735     | 26502              | 18,36                     | 137,79                          |
| 23054     | 23054              | 0,00                      | 138,24                          |
| 25614     | 25614              | 0,00                      | 137,19                          |
| 26502     | 26502              | 0,00                      | 136,99                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Paracetamol**  
Substanzklasse **Arzneistoffe Fest**  
Berichtsdatum **29.02.2024**  
Berichtsnummer **20972-2024-02-29**  
Ausführende Firma **HiperScan GmbH**  
**Weißeritzstraße 3**  
**01067 Dresden**  
**Germany**

## Relevante Substanznamen

Paracetamol; Paracetamolium

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Paracetamol             | 10    | 8     | 76    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 118,38                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Paracetamol | 15075706         | 22608     | 40       | 20150424   |
| Caelo     | Paracetamol | 15075707         | 22822     | 40       | 20150424   |
| Caelo     | Paracetamol | 191851           | 24889     | 40       | 20190827*  |
| Caelo     | Paracetamol | 20001174         | 25629     | 40       | 20200624*  |
| Caelo     | Paracetamol | 22002446         | 26370     | 40       | 20220818*  |
| Caelo     | Paracetamol | 22002446         | 26370SI   | 20       | 20220818*  |
| Euro OTC  | Paracetamol | 1111024-02       | 21598     | 60       | 20120123   |
| Fagron    | Paracetamol | 13D30-N03        | 20972     | 40       | 1402271    |
| Fagron    | Paracetamol | 13D16-N08        | 20973     | 40       | 1402296    |
| Fagron    | Paracetamol | 13G23-N03        | 20974     | 40       | 1402297    |
| Fagron    | Paracetamol | 21K05-B01-223625 | 26379     | 40       | 20220307   |
| Fagron    | Paracetamol | 21K05-B01-223625 | 26379SI   | 20       | 20220307   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Paracetamol | 170284   | 23852     | 40       |
| Caelo     | Paracetamol | 180830   | 24053     | 40       |
| Caelo     | Paracetamol | 22003365 | 26492     | 40       |
| Caelo     | Paracetamol | 22003972 | 26497     | 40       |
| Euro OTC  | Paracetamol | 2003059  | 25144     | 40       |
| Euro OTC  | Paracetamol | 2211002  | 26426     | 40       |
| Euro OTC  | Paracetamol | 2301037  | 26588     | 40       |
| Euro OTC  | Paracetamol | 2301022  | 26597     | 40       |
| Caelo     | Paracetamol | 22003365 | 26492SI   | 20       |
| Caelo     | Paracetamol | 22003972 | 26497SI   | 20       |

- 173 883 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 180 Spektren von 95 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz    | Charge      | Spektren |
|--------------|-------------|-------------|----------|
| Caeleo/ Kehr | Paracetamol | 19185102    | 4        |
| Caelo        | Paracetamol |             | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 10065102    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 10325020    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 11300108    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 11300120    | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 13082005    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 13082010    | 3        |
| Caelo        | Paracetamol | 13082011    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15075704    | 4        |
| Caelo        | Paracetamol | 15075708    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217701    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217704    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217706    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217708    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217710    | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 15217712    | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 15245901    | 3        |
| Caelo        | Paracetamol | 15245902    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 17028409    | 4        |
| Caelo        | Paracetamol | 17028411    | 3        |
| Caelo        | Paracetamol | 18018602    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 18018604    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083003    | 4        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083005    | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083006    | 4        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083007    | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083012    | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 18083014    | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 1814U-02045 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 1912M-02045 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 191851001   | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 191851002   | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 191851004   | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 20001174002 | 3        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925001 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925002 | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925004 | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925005 | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925007 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925008 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925009 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925011 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925014 | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925015 | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925016 | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 20003925018 | 5        |
| Caelo        | Paracetamol | 2000392504  | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 2000395016  | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 211222      | 1        |
| Caelo        | Paracetamol | 22002446004 | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 22002446005 | 2        |
| Caelo        | Paracetamol | 22002805001 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Paracetamol | 22002805005      | 1        |
| Caelo                     | Paracetamol | 22003365002      | 2        |
| Caelo                     | Paracetamol | 2815I-02045      | 1        |
| Caelo                     | Paracetamol | 5116I-02045      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Paracetamol | 22002805002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Paracetamol | 18083012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Paracetamol | 22002446002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Paracetamol | 20003925009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Paracetamol | 22002805001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Paracetamol | 22002805007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Paracetamol | 20003925005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Paracetamol | 22002805002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 18083003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 18083006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 18083008         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 191851002        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 20003925017      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22002446002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22002446004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22002446005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22002805002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22003365002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Paracetamol | 22003365007      | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Paracetamol | 18083006         | 1        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 1111024-01       | 1        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 1111024-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 17028409         | 1        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 2003059-01       | 3        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 2003059-02       | 1        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 2003059-03       | 2        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 200305904        | 2        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 2211002-01       | 4        |
| Euro OTC                  | Paracetamol | 2301022-01       | 1        |
| Fagron                    | Paracetamol |                  | 1        |
| Fagron                    | Paracetamol | 13L16-B02-322725 | 1        |
| Fagron                    | Paracetamol | 17H17-B03        | 2        |
| Fagron                    | Paracetamol | 17H17-B03-359484 | 1        |
| Fagron                    | Paracetamol | 17H17-B03-367674 | 1        |
| Fagron                    | Paracetamol | 20F18-F02-224205 | 2        |
| Fagron                    | Paracetamol | 20F18-F02-374185 | 1        |
| Gehe                      | Paracetamol | 20003925007      | 1        |
| Jenne                     | Paracetamol | 15245901         | 1        |
| Kehr                      | Paracetamol | 20003925005      | 1        |
| Nachprüfung               | Paracetamol | 15245901         | 2        |
| Noweda                    | Paracetamol | 18018602         | 2        |
| Noweda                    | Paracetamol | 2003059-02       | 1        |
| Noweda                    | Paracetamol | 20F18-F02-224205 | 1        |

- 221 982 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 230 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Paracetamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 360             | 0              | 173 883         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 175             | 5              | 221 982         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,2222 % (> 95,5556 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20972     | 20972              | 0,00                      | 201,67                          |
| 20973     | 20973              | 0,00                      | 200,84                          |
| 20974     | 20974              | 0,00                      | 217,47                          |
| 21598     | 24889              | 8,77                      | 200,46                          |
| 22608     | 24889              | 7,62                      | 198,34                          |
| 22822     | 25629              | 8,29                      | 202,13                          |
| 24889     | 24889              | 0,00                      | 206,95                          |
| 25629     | 25629              | 0,00                      | 205,02                          |
| 26370     | 26370              | 0,00                      | 202,80                          |
| 26379     | 20974              | 26,36                     | 217,88                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Patentblau V                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20469-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Patentblau V

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Patentblau V            | 6     | 2     | 15    |



## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 59,10                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Patentblau V | 12364206 | 21384     | 40       | 1508043    |
| Caelo     | Patentblau V | 12364206 | 21385     | 40       | 20130110   |
| Caelo     | Patentblau V | 13351803 | 21695     | 60       | 20131114   |
| Caelo     | Patentblau V | 13351807 | 22387     | 40       | 1702362    |
| Caelo     | Patentblau V | 190746   | 24731     | 40       | 20190425*  |
| Caelo     | Patentblau V | 20000907 | 25212     | 40       | 20200604*  |
| Caelo     | Patentblau V | 21002827 | 26118     | 40       | 20210923*  |
| Caelo     | Patentblau V | 21002827 | 26118SI   | 20       | 20210923*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Patentblau V | 16306902 | 23214     | 40       |
| Caelo     | Patentblau V | 22002332 | 26354     | 40       |
| Caelo     | Patentblau V | 16306902 | 23215     | 40       |
| Caelo     | Patentblau V | 22002332 | 26354SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 65 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------|-------------|----------|
|           | Patentblau V | 22002332005 | 1        |
| Bombastus | Patentblau V | 11305302    | 1        |
| Bombastus | Patentblau V | 17034204    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge              | Spektren |
|---------------------------|--------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Patentblau V | 11305302            | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | 11305303            | 3        |
| Caelo                     | Patentblau V | 12364202            | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | 12364206            | 4        |
| Caelo                     | Patentblau V | 13351803            | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | 13351807            | 5        |
| Caelo                     | Patentblau V | 13351808            | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | 150602              | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | 15060204            | 2        |
| Caelo                     | Patentblau V | 16306904            | 4        |
| Caelo                     | Patentblau V | 17034204            | 8        |
| Caelo                     | Patentblau V | 17034207            | 6        |
| Caelo                     | Patentblau V | 17034210            | 4        |
| Caelo                     | Patentblau V | 19074603            | 8        |
| Caelo                     | Patentblau V | 20000907006         | 2        |
| Caelo                     | Patentblau V | 2759                | 1        |
| Caelo                     | Patentblau V | P-15051823/17034204 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Patentblau V | 19074603            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Patentblau V | 20000907006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Patentblau V | 17034207            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Patentblau V | 19074603            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Patentblau V | 20000907006         | 3        |
| Euro OTC                  | Patentblau V | 17034210            | 1        |
| GEHE                      | Patentblau V | 17034207            | 1        |

- 222 097 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 290 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patentblau V* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 65              | 0              | 222 097         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 90,7692 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21384     | 21384              | 0,00                      | 153,84                          |
| 21385     | 21384              | 3,74                      | 152,47                          |
| 21695     | 22387              | 6,42                      | 140,18                          |
| 22387     | 22387              | 0,00                      | 142,47                          |
| 24731     | 24731              | 0,00                      | 101,97                          |
| 25212     | 25212              | 0,00                      | 98,77                           |
| 26118     | 26118              | 0,00                      | 115,22                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenazon**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 22532-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Phenazon                | 7     | 4     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Econazol      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Phenylbutazon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Propyphenazon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid | 97,53                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Phenazon | 15415101         | 22576     | 40       | 20151215           |
| Caelo     | Phenazon | 15415107         | 22827     | 40       | 20151215           |
| Caelo     | Phenazon | 181347           | 24259     | 40       | 20180629*          |
| Fagron    | Phenazon | 13G16-B07-287172 | 22532     | 40       | AR-16-FG-011360-01 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Phenazon | 13G16-B07-287172 | 22720     | 40       | 20130814   |
| Fagron    | Phenazon | 15H28-B09-322944 | 24698     | 40       | 20150916   |
| Fagron    | Phenazon | 21B23-B97-210607 | 25589     | 40       | 20210301   |
| Fagron    | Phenazon | 22K28-B11-226183 | 26468     | 40       | 20221214   |
| Fagron    | Phenazon | 22K28-B11-226183 | 26468SI   | 20       | 20221214   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 791 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Phenazon | 170836   | 23302     | 40       |
| Caelo     | Phenazon | 182565   | 24369     | 40       |
| Caelo     | Phenazon | 21002059 | 25797     | 50       |
| Caelo     | Phenazon | 21003237 | 25847     | 50       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge    | Spektren |
|-----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Phenazon | 17083601  | 1        |
| Caelo     | Phenazon | 18061101  | 1        |
| Caelo     | Phenazon | 181347001 | 1        |
| Caelo     | Phenazon | 182565002 | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 340             | 0              | 148 791         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer



die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22532     | 22532              | 0,00                      | 200,54                          |
| 22576     | 22532              | 10,72                     | 199,84                          |
| 22720     | 22532              | 3,12                      | 201,89                          |
| 22827     | 22532              | 9,05                      | 199,92                          |
| 24259     | 24259              | 0,00                      | 197,62                          |
| 24698     | 22532              | 17,33                     | 201,32                          |
| 25589     | 22532              | 16,32                     | 203,32                          |
| 26468     | 22532              | 15,78                     | 206,04                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pheniraminmaleat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20694-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Pheniramini maleas; Pheniraminum maleinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pheniraminmaleat        | 6     | 5     | 41    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Dithranol | 72,67                     | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Pheniraminmaleat | 12200502         | 20694     | 40       | 1401559    |
| Caelo     | Pheniraminmaleat | 15172702         | 22790     | 40       | 1908273    |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 1910024          | 24921     | 40       | 20191122*  |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 2209021          | 26348     | 40       | 20221018*  |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 2209021          | 26348SI   | 20       | 20221018*  |
| Fagron    | Pheniraminmaleat | 13D24-N04        | 20928     | 40       | 20130530   |
| Fagron    | Pheniraminmaleat | 18C21-B02-362029 | 24948     | 40       | 20180426   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 260 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Pheniraminmaleat | 173167           | 23821     | 40       |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 1109013-02       | 20756     | 40       |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 1701021          | 23384     | 40       |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 2304009          | 26640     | 40       |
| Fagron    | Pheniraminmaleat | 23B02-B03-222367 | 26668     | 40       |
| Euro OTC  | Pheniraminmaleat | 2304009          | 26640SI   | 20       |
| Fagron    | Pheniraminmaleat | 23B02-B03-222367 | 26668SI   | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 94 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
|                         | Pheniraminmaleat | 2209021-01       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Pheniraminmaleat | 12L04-N05        | 1        |
| Anzag                   | Pheniraminmaleat | 17316706         | 2        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 12352602         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 12352604         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 1235611          | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-292540 | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-302272 | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-322989 | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 15172704         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 15172708         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 15172711         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 173167001        | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 173167002        | 2        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 173167003        | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 17316702         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 17316705         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 17316706         | 3        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 17316707         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 17316708         | 1        |
| Caelo                   | Pheniraminmaleat | 9276210          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pheniraminmaleat | 173167002        | 6        |
| Cealo                   | Pheniraminmaleat | 12352608         | 1        |
| EuRO 14.11.2013 Phönix  | Pheniraminmaleat | 1209032-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1109013-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1209032-01       | 2        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1411044-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1411044-02       | 3        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1701021-01       | 19       |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1910024-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 1910024-02       | 2        |
| Euro OTC                | Pheniraminmaleat | 2209021-01       | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 12I06-N02        | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 12L04-N05        | 3        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-292540 | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-295293 | 3        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14c25b01307150   | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14c25-b01-307150 | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-307150 | 3        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 14C25-B01-328732 | 2        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 18C21-B02-351507 | 2        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 18C21-B02-357417 | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 18C21-B02-369804 | 1        |
| Fagron                  | Pheniraminmaleat | 18C21B02370926   | 1        |
| Noweda 28.08.2019       | Pheniraminmaleat | 15172714         | 1        |
| Noweda                  | Pheniraminmaleat | 1701021          | 1        |
| Spangro_07.11.2018      | Pheniraminmaleat | 1701021-01       | 7        |
| Supriya LifeScience ... | Pheniraminmaleat | SLL/P/1213063    | 1        |
| Supriya LifeScience ... | Pheniraminmaleat | 14C25-B01        | 1        |

- 222 068 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 266 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pheniraminmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 93              | 1              | 222 068         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,9362 % (> 95,7447 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20694     | 20694              | 0,00                      | 158,64                          |
| 20928     | 20694              | 13,42                     | 160,68                          |
| 22790     | 22790              | 0,00                      | 155,15                          |
| 24921     | 24921              | 0,00                      | 161,24                          |
| 24948     | 22790              | 23,25                     | 147,86                          |
| 26348     | 26348              | 0,00                      | 163,57                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylalanin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 21661-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Phenylalanin; L-Phenylalanin; Phenylalaninum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Phenylalanin            | 7     | 6     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Alanin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Amfetaminsulfat | 89,20                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Phenylalanin | 14088304   | 21661     | 60       | 1501656    |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1212014-03 | 21681     | 60       | 20130111   |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1704003    | 23173     | 40       | 20170425*  |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2307036    | 26861     | 40       | 20230823*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2307036          | 26861SI   | 20       | 20230823*  |
| Fagron    | Phenylalanin | 17B13-B03-343288 | 23936     | 40       | 20170309   |
| Fagron    | Phenylalanin | 19J23-F10-366142 | 24951     | 40       | 20191127   |
| Fagron    | Phenylalanin | 23C07-B05-227911 | 26671     | 40       | 20230327   |
| Fagron    | Phenylalanin | 23C07-B05-227911 | 26671SI   | 20       | 20230327   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1409013-02 | 23024     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1808022    | 24198     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1907032    | 24846     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2006038    | 25306     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2105010    | 25711     | 50       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2306009    | 26871     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2306009    | 26871SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz     | Charge     | Spektren |
|-----------|--------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1409013-02 | 12       |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 1704003-02 | 1        |
| Euro OTC  | Phenylalanin | 2006038-01 | 1        |

- 222 148 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylalanin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 14              | 0              | 222 148         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21661     | 21661              | 0,00                      | 131,87                          |
| 21681     | 21661              | 25,21                     | 162,77                          |
| 23173     | 23173              | 0,00                      | 193,91                          |
| 23936     | 21661              | 6,40                      | 132,01                          |
| 24951     | 21661              | 9,06                      | 129,72                          |
| 26671     | 21661              | 7,90                      | 126,21                          |
| 26861     | 26861              | 0,00                      | 148,63                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenylbutazon**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20447-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Phenylbutazon           | 8     | 5     | 12    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Phenazon      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenytol      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Propyphenazon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol | 122,81                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Phenylbutazon | 14057202   | 21379     | 40       | 20140321           |
| Caelo     | Phenylbutazon | 161121     | 22471     | 60       | 20160331*          |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1305050-02 | 21605     | 60       | AR-15-FG-005687-01 |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1507023    | 21855     | 60       | 20150805*          |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1908013 | 24861     | 40       | 20190923*  |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2001046 | 25239     | 40       | 20200728*  |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2101032 | 25535     | 40       | 20210218*  |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2209001 | 26347     | 40       | 20220921*  |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2209001 | 26347SI   | 20       | 20220921*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 220 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1604033          | 22563     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1804018          | 24122     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2107012          | 25830     | 50       |
| Fagron    | Phenylbutazon | 18B21-B06-361114 | 24952     | 40       |
| Fagron    | Phenylbutazon | 22G22-B03-221076 | 26451     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2107012          | 25830SI   | 10       |

- 174 023 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz      | Charge              | Spektren |
|-----------|---------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Phenylbutazon | 10262901            | 1        |
| Caelo     | Phenylbutazon | 14099511            | 1        |
| Caelo     | Phenylbutazon | 15218502            | 1        |
| Caelo     | Phenylbutazon | 18063205            | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 130505_01           | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 170612PB/1604033-01 | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 180401802           | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 1804018-03          | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 19091806            | 1        |
| Euro OTC  | Phenylbutazon | 2001046-01          | 1        |
| Fagron    | Phenylbutazon | 11H26-N02           | 1        |
| Fagron    | Phenylbutazon | 13D30-N16           | 1        |

- 222 150 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 296 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylbutazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 220             | 0              | 174 023         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 222 150         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,2727 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21379     | 21605              | 5,19                      | 220,10                          |
| 21605     | 21605              | 0,00                      | 214,97                          |
| 21855     | 21855              | 0,00                      | 218,44                          |
| 22471     | 22471              | 0,00                      | 217,07                          |
| 24861     | 24861              | 0,00                      | 224,82                          |
| 25239     | 25239              | 0,00                      | 224,42                          |
| 25535     | 25535              | 0,00                      | 227,02                          |
| 26347     | 26347              | 0,00                      | 226,89                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Phenylephrinhydrochlorid                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20567-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum; Phenylephrinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe  | Typ A | Typ B | Typ C |
|--------------------------|-------|-------|-------|
| Phenylephrinhydrochlorid | 8     | 4     | 85    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sotalolhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Coffeincitrat | 127,27                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                 | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 1704009 | 23394     | 40       | 20170524*  |
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2001012 | 25102     | 40       | 20200218*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2109007          | 25823     | 50       | 20211006*          |
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2202012          | 26039     | 40       | 20220310*          |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 12J19-B40-288254 | 21051     | 40       | 20131210           |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02-308438 | 21960     | 60       | AR-16-FG-008920-01 |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20-B07-317987 | 22388     | 40       | AR-16-FG-013385-01 |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-370692 | 25366     | 40       | 20200529           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 781 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2010018          | 25455     | 40       |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-333878 | 23263     | 40       |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-333880 | 23267     | 40       |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 22D28-B01-218602 | 26167     | 40       |
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2109007          | 25823SI†  | 10       |
| Euro OTC  | Phenylephrinhydrochlorid | 2202012          | 26039SI†  | 40       |
| Fagron    | Phenylephrinhydrochlorid | 22D28-B01-218602 | 26167SI   | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 205 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 90 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 85 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|--------------|--------------------------|------------------|----------|
|              | Phenylephrinhydrochlorid | 21C04-F02-377267 | 1        |
| ALH          | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20-B07-322159 | 1        |
| Audor Pharma | Phenylephrinhydrochlorid | APP70-16017PE    | 1        |
| Audor Pharma | Phenylephrinhydrochlorid | APP70-17001PE    | 2        |
| Audor Pharma | Phenylephrinhydrochlorid | APP70-17011PE    | 1        |
| Audor Pharma | Phenylephrinhydrochlorid | APP70-18008PE    | 1        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02-308438 | 1        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-334819 | 1        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02_353092 | 1        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-349261 | 2        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-353092 | 1        |
| Caelo        | Phenylephrinhydrochlorid | 18026008         | 1        |
| Euro OTC     | Phenylephrinhydrochlorid | 1704009-01       | 1        |
| Euro OTC     | Phenylephrinhydrochlorid | 2001012-01       | 1        |
| Euro OTC     | Phenylephrinhydrochlorid | 2010018-01       | 1        |
| Euro OTC     | Phenylephrinhydrochlorid | 21022182         | 1        |
| Euro OTC     | Phenylephrinhydrochlorid | 2109007-01       | 2        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-370690 | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 10091504         | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 1021402          | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12031801         | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12A03-N09        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12C08-N17        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12G19-n04        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12G19-N04        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 12J19-B40-288253 | 2        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 13A03-N09        | 3        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 13B14-N03        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 13G10-N04        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 13K25-B02-293844 | 3        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 13K25-B02-293845 | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-02-309892  | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02        | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02-299814 | 1        |
| Fagon        | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02-299816 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|-------------|--------------------------|-------------------|----------|
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13B02299817    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13B02-299817   | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13B02309892    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02-309892  | 4        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 15F09-B08-316796  | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20-B07-233159  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20-B07-317987  | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20B07322159    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 16A20-B07-323398  | 3        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 16A-B07-317987    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-333878  | 3        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-333879  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17c23-b04-333880  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-333880  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-334819  | 7        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02         | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17-H18-B02        | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-345401  | 3        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-348065  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-349261  | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-349262  | 4        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-353092  | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H-18-B02-353092 | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17-H18-B02-353092 | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-353093  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02         | 8        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02-360768  | 15       |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02-363037  | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02-367069  | 4        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02-367673  | 11       |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 198099-0004       | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 19L06-B02-360768  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 19L06-B02-367069  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06         | 4        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-0003    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-370691  | 8        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-370692  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20D01-F06-373487  | 7        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20G10-F09         | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 20G10-F09-373759  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 21C04-F02         | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 21C04-F02-377267  | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 21F15-B10         | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 21F15-B10-217523  | 6        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | 2-IL-D-0080117    | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | B02-3670609       | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | B02-3676703       | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | F06-3706900       | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | F06-3706901       | 2        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | F06-3706902       | 1        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | PEH-170717        | 3        |
| Fagron      | Phenylephrinhydrochlorid | PEH-200305        | 1        |
| Gatt-Koller | Phenylephrinhydrochlorid | 330010164116      | 1        |
| GEHE        | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02         | 6        |
| GEHE        | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-345401  | 2        |
| GEHE        | Phenylephrinhydrochlorid | 18L06-B02         | 3        |
| Jenne       | Phenylephrinhydrochlorid | 14H13-B02         | 2        |
| JENNE       | Phenylephrinhydrochlorid | 17H18-B02-339756  | 1        |
| Nachprüfung | Phenylephrinhydrochlorid | 123456            | 1        |
| Noweda      | Phenylephrinhydrochlorid | 12F01-N20         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------------------|------------------|----------|
| Noweda    | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-336301 | 4        |
| Phoenix   | Phenylephrinhydrochlorid | 15F09-B08        | 1        |
| PHÖNIX    | Phenylephrinhydrochlorid | 17C23-B04-334819 | 1        |

- 221 957 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 221 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylephrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 350             | 0              | 148 781         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 205             | 0              | 221 957         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2857 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 97,0732 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21051     | 21960                  | 5,07                         | 299,33                             |
| 21960     | 21960                  | 0,00                         | 299,71                             |
| 22388     | 22388                  | 0,00                         | 300,13                             |
| 23394     | 23394                  | 0,00                         | 297,83                             |
| 25102     | 25102                  | 0,00                         | 301,05                             |
| 25366     | 21960                  | 5,77                         | 301,19                             |
| 25823     | 25823                  | 0,00                         | 291,45                             |
| 26039     | 26039                  | 0,00                         | 287,97                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Phenytoin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20949-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Phenytoin; Phenytoinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Phenytoin               | 4     | 3     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Phenylbutazon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                    | 106,14                 | –                              |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Thalidomid                            | >50                    | 51,88                          |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 84,03                          |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 105,93                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 146,63                         |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 169,83                         |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 205,59                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 270,38                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 290,32                         |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 390,01                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 410,44                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 687,73                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Phenytoin | 13G26-N02        | 20949     | 40       | 1401380    |
| Fagron    | Phenytoin | 15E12-B05-312661 | 22271     | 45       | 20150519   |
| Fagron    | Phenytoin | 18F01-B02-350492 | 24438     | 40       | 20180705   |
| Fagron    | Phenytoin | 18F01-B02-350492 | 24693     | 40       | 20180705   |
| Fagron    | Phenytoin | 19E14-B02        | 24818     | 40       | 20190722   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 205 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 926 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Phenytoin | 12I07-N02        | 20678     | 40       |
| Fagron    | Phenytoin | 16C14-B06-325086 | 23110     | 40       |
| Fagron    | Phenytoin | 17L22-B04-345861 | 23994     | 40       |
| Fagron    | Phenytoin | 16C14-B06-325086 | 23377     | 40       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
|           | Phenytoin | 22A17-F03-381312 | 1        |
| Caelo     | Phenytoin | 17L22-B04-345861 | 1        |
| Fagron    | Phenytoin | 12C27N13         | 1        |
| Fagron    | Phenytoin | 12I07-N02        | 1        |
| Fagron    | Phenytoin | 13G26-N02        | 1        |

- 222 157 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 205             | 0              | 148 926         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 222 157         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0732 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)



Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20949     | 20949              | 0,00                      | 316,60                          |
| 22271     | 20949              | 18,23                     | 316,75                          |
| 24438     | 20949              | 7,97                      | 316,15                          |
| 24693     | 20949              | 5,55                      | 317,80                          |
| 24818     | 20949              | 7,18                      | 316,60                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pilocarpinhydrochlorid</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21519-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum; Pilocarpinum hydrochloricum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pilocarpinhydrochlorid  | 7     | 6     | 54    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bromhexinhydrochlorid   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Tetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Ofloxacin | 52,13                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 12217319   | 21518     | 60       | 20120806   |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 12217319   | 21519     | 60       | 1501660    |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 171595     | 23337     | 40       | 20170606*  |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 17124208   | 23371     | 40       | 20170607   |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-01 | 21629     | 60       | 20130725   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-01       | 21629SI   | 60       | 20130725   |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047          | 22553     | 40       | 20160429*  |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047          | 22553SI   | 40       | 20160429*  |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1908008          | 24845     | 40       | 20190830*  |
| Fagron    | Pilocarpinhydrochlorid | 22H16-B10-221817 | 26386     | 40       | 20220912   |
| Fagron    | Pilocarpinhydrochlorid | 22H16-B10-221817 | 26386SI   | 40       | 20220912   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 611 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 660 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 171242   | 23338     | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 191220   | 24762     | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 23000207 | 26727     | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1806012  | 24140     | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 2010012  | 25478     | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 2208009  | 26270     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 12217319 | 21518SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 171595   | 23337SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 171242   | 23338SI              | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 17124208 | 23371SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 191220   | 24762SI              | 40       |
| Caelo     | Pilocarpinhydrochlorid | 23000207 | 26727SI              | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1806012  | 24140SI              | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 1908008  | 24845SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 2010012  | 25478SI              | 40       |
| Euro OTC  | Pilocarpinhydrochlorid | 2208009  | 26270SI              | 40       |

- 173 583 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 182 Spektren von 101 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 54 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz               | Charge      | Spektren |
|-----------------------|------------------------|-------------|----------|
|                       | Pilocarpinhydrochlorid | 2208009-01  | 1        |
| 1806012-01            | Pilocarpinhydrochlorid | 15198603    | 1        |
| 1Caesar & Loretz GmbH | Pilocarpinhydrochlorid | 21001750010 | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 11161903    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 12217302    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 12217307    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 12217316    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 12K07-N09   | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 130504401   | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-03  | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 14239402    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 15198610    | 2        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 15198701    | 2        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047-02  | 3        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 17124208    | 4        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 17159510    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 17236401    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 17332002    | 4        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 18138704    | 6        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 18138709    | 1        |
| Caelo                 | Pilocarpinhydrochlorid | 191220001   | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Pilocarpinhydrochlorid | 19122001         | 1        |
| Caelo                   | Pilocarpinhydrochlorid | 21000139001      | 2        |
| Caelo                   | Pilocarpinhydrochlorid | 21001750003      | 4        |
| Caelo                   | Pilocarpinhydrochlorid | 2211112032607    | 1        |
| Caelo                   | Pilocarpinhydrochlorid | 25051303         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pilocarpinhydrochlorid | 191220001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pilocarpinhydrochlorid | 191220001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pilocarpinhydrochlorid | 191220001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 191220001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 191220003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 191220009        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 19122001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 21000139001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 21000139002      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 21000139005      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pilocarpinhydrochlorid | 21001750003      | 4        |
| EuRho/Noweda            | Pilocarpinhydrochlorid | 18060012-01      | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1202031-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1202031-02       | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 13050-14-01      | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 130504401        | 2        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-01       | 6        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-03       | 2        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047          | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047-01       | 6        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 160304702        | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047-02       | 28       |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1806012-01       | 11       |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1806012-02       | 4        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 18CB02           | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 19008008-01      | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 190800           | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 1908008-01       | 14       |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 19CC02           | 1        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | 2010012-01       | 4        |
| Euro OTC                | Pilocarpinhydrochlorid | Euroo            | 1        |
| Euro OTG                | Pilocarpinhydrochlorid | 1305044-01       | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 13H24-N03        | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 15B27-B03-309493 | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 18A31-B05-346072 | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 18A31-B05350799  | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 18A31-B05-350799 | 6        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 19E20-B13-191235 | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 20D14-B05-196754 | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 20H18-B06-203134 | 1        |
| Fagron                  | Pilocarpinhydrochlorid | 350799           | 1        |
| Gehe                    | Pilocarpinhydrochlorid | 15198610         | 1        |
| Gehe                    | Pilocarpinhydrochlorid | 17124209         | 1        |
| Gehe                    | Pilocarpinhydrochlorid | 1806012-02       | 1        |
| GEHE                    | Pilocarpinhydrochlorid | 18138704         | 1        |
| Leyhs                   | Pilocarpinhydrochlorid | 15198701         | 1        |
| Phönix                  | Pilocarpinhydrochlorid | 1603047-02       | 1        |
| Sanacorp                | Pilocarpinhydrochlorid | 12217302         | 1        |
| Sourcetechnica/Noweda   | Pilocarpinhydrochlorid |                  | 1        |

- 221 980 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 251 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pilocarpinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 520             | 0              | 148 611         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 660             | 0              | 173 583         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 182             | 0              | 221 980         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0909 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,7033 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21518     | 24845              | 23,35                     | 57,75                           |
| 21519     | 21519              | 0,00                      | 62,40                           |
| 21629     | 24845              | 6,47                      | 61,74                           |
| 22553     | 22553              | 0,00                      | 65,73                           |
| 23337     | 23337              | 0,00                      | 67,66                           |
| 23371     | 21519              | 7,20                      | 61,68                           |
| 24845     | 24845              | 0,00                      | 62,08                           |
| 26386     | 21519              | 30,63                     | 73,42                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe



mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Poloxamere</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20540-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Poloxamere; Poloxamer 407; Poloxamera

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Poloxamere              | 5     | 5     | 45    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycerolmonostearat, emulgierend | 96,43                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Poloxamere | 14196101         | 21652     | 60       | AR-14-FG-013090-01 |
| Caelo     | Poloxamere | 16242605         | 23257     | 40       | 20160915           |
| Caelo     | Poloxamere | 20003669003      | 25509     | 40       | 20201117           |
| Caelo     | Poloxamere | 22003362006      | 26746     | 40       | 20230208           |
| Caelo     | Poloxamere | 22003362006      | 26746SI   | 20       | 20230208           |
| Fagron    | Poloxamere | 14G17-B03-296866 | 21726     | 60       | 20140806           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 871 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Poloxamere | 170486      | 23311     | 40       |
| Caelo     | Poloxamere | 172921      | 23810     | 40       |
| Caelo     | Poloxamere | 181607      | 24219     | 40       |
| Caelo     | Poloxamere | 182636      | 24358     | 40       |
| Caelo     | Poloxamere | 21001523004 | 25980     | 40       |
| Caelo     | Poloxamere | 21001523004 | 25980SI   | 10       |

- 174033 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 131 Spektren von 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge      | Spektren |
|-----------|------------|-------------|----------|
|           | Poloxamere | 22003362006 | 1        |
|           | Poloxamere | 22003362007 | 3        |
| Caelo     | Poloxamere | 12286801    | 2        |
| Caelo     | Poloxamere | 12286805    | 1        |
| Caelo     | Poloxamere | 12286806    | 1        |
| Caelo     | Poloxamere | 13133201    | 1        |
| Caelo     | Poloxamere | 13133203    | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz   | Charge           | Spektren |
|---------------------------|------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Poloxamere | 13133207         | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 14196101         | 2        |
| Caelo                     | Poloxamere | 14196104         | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 14196105         | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 14196108         | 2        |
| Caelo                     | Poloxamere | 14359501         | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 15183102         | 2        |
| Caelo                     | Poloxamere | 15397802         | 5        |
| Caelo                     | Poloxamere | 16189301         | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 16189302         | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 16242601         | 3        |
| Caelo                     | Poloxamere | 16242605         | 3        |
| Caelo                     | Poloxamere | 162426056        | 1        |
| Caelo                     | Poloxamere | 17048601         | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 17048606         | 2        |
| Caelo                     | Poloxamere | 17292101         | 2        |
| Caelo                     | Poloxamere | 18025101         | 13       |
| Caelo                     | Poloxamere | 18160702         | 9        |
| Caelo                     | Poloxamere | 18160704         | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 182636001        | 3        |
| Caelo                     | Poloxamere | 18263601         | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 18263605         | 3        |
| Caelo                     | Poloxamere | 18263607         | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 20000294001      | 3        |
| Caelo                     | Poloxamere | 20003669003      | 8        |
| Caelo                     | Poloxamere | 21001523001      | 4        |
| Caelo                     | Poloxamere | 22003362002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Poloxamere | 18263601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Poloxamere | 18263607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Poloxamere | 182636           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 15183102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 182636002        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 18263601         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 18263607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 20000294001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 21001523001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Poloxamere | 21001523004      | 2        |
| Euro OTC                  | Poloxamere | 15397802         | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 12K23-N03        | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 13G29-N01        | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 13G29-N01        | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 15A26-B03-303503 | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 315E-07027       | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 318A-07027       | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 5211Q-07027      | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 5315I-07027      | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | 914I-07027       | 1        |
| Fagron                    | Poloxamere | WPWI610C         | 1        |
| Noweda                    | Poloxamere | 18263607         | 1        |
| Phonix                    | Poloxamere | 12/13-N10        | 1        |
| Sanacorp                  | Poloxamere | 14196101         | 2        |
| Sigma-Aldrich             | Poloxamere | BCBW9875         | 1        |

- 222 031 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 259 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Poloxamere* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 260             | 0              | 148 871         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 210             | 0              | 174 033         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 130             | 1              | 222 031         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamere* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,6923 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,2366 % (> 96,9466 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21652     | 21652              | 0,00                      | 128,69                          |
| 21726     | 21652              | 6,49                      | 128,50                          |
| 23257     | 21652              | 8,80                      | 129,76                          |
| 25509     | 21652              | 12,03                     | 130,83                          |
| 26746     | 21652              | 16,83                     | 131,14                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Polymyxin-B-sulfat</b>                                       |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20853-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymyxini B sulfas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Polymyxin-B-sulfat      | 14    | 14    | 77    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Colistinsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Gramicidin     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Leucin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Neomycinsulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylalanin   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Serin          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Threonin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tyrothricin    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Colistinsulfat                           | 40,97                  | 18,53                          |
| Bacitracin                               | 46,31                  | 19,59                          |
| Calciumpantothenat                       | 60,06                  | 20,45                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Riboflavin                               | >50                    | 33,78                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 40,96                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 52,19                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 55,33                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 62,97                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 65,21                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 75,13                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 77,52                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 79,36                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 84,48                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 88,67                          |
| Estriol                                  | >50                    | 91,29                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 99,87                          |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 114,21                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 120,67                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 120,99                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 137,74                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 155,21                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 167,52                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 239,68                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 255,61                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 264,91                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 297,77                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 387,63                         |
| Fructose                                 | >50                    | 398,06                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 404,56                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 153501           | 22451     | 60       | 20160318*          |
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 181154           | 24407     | 40       | 20180507*          |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1304033-01       | 21094     | 40       | 20130829           |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1202039-02       | 21329     | 40       | 1411033            |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1304033-02       | 21584     | 60       | 20130612           |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1505005-01       | 21980     | 60       | AR-16-FG-005387-01 |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1604016          | 22542     | 40       | 20160509*          |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 2101014          | 25597     | 40       | 20210331*          |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 2303014          | 26763     | 40       | 20230525*          |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 13C12-N02        | 20853     | 40       | 1402691            |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 12G13-N05        | 21258     | 40       | 1410347            |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 13I13-N05        | 21595     | 45       | AR-15-FG-001516-01 |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 14F04-B03-296722 | 21957     | 60       | 20140708           |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 15H14-B01-314364 | 22323     | 60       | 20150902           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 665 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 148 466 Spektren aus insgesamt 2735 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 660 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 191131           | 24752     | 40       |
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 22001497         | 26255     | 40       |
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 23001927         | 26970     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1701010          | 23012     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1707013          | 23554     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1802006          | 23953     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1807004          | 24143     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1811022          | 24494     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1906002          | 24779     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1911021          | 25088     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 2006009          | 25317     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 2205005          | 26226     | 40       |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 13E06-N12        | 20912     | 40       |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 22A21-B03-218149 | 26144     | 40       |
| Caelo     | Polymyxin-B-sulfat | 22001497         | 26255SI   | 20       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 1202039-02       | 20904     | 40       |
| Euro OTC  | Polymyxin-B-sulfat | 2205005          | 26226SI   | 20       |
| Fagron    | Polymyxin-B-sulfat | 22A21-B03-218149 | 26144SI   | 20       |

- 173 583 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>  | <b>Substanz</b>    | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1505505-01        | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1604016-01        | 2               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1604016-02        | 6               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 170101001         | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1701010-01        | 13              |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1707013-01        | 10              |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 180200601         | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1802006-01        | 8               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1807004-01        | 6               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1811022-01        | 7               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1906002-01        | 6               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 1911021-01        | 5               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 2006009-01        | 12              |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 2101014-01        | 19              |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 2205005-01        | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 23051502          | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 25101201          | 1               |
| Euro OTC          | Polymyxin-B-sulfat | 28041730          | 1               |
| Euroo/Phoenix     | Polymyxin-B-sulfat | 1304033-02        | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 12G13N05          | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 12G13-N05         | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 13/13-N05         | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 13G05-N06         | 2               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 13H28-B02-287954  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 13H28-B02-293470  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 140822            | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 14F04-B03-296721  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 14H12-B06-304727  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 15H14-B01-315692  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 16C01-B04         | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 16C01-B04-319432  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 16c01b04322012    | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 16C01-B04-322012  | 3               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 16G21-B03-333808  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 170621            | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 17H23-B01-344840  | 2               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 18B28B04351511    | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 18B28-B04-355722  | 2               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 19/11-F01-368351  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 191057            | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 19A23-B01-361158  | 4               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 19A23-B01-3621201 | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 19A23-B01-362121  | 2               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 19I11-F01-3683501 | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 20B21-F08-373930  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 20F23-F01         | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 22A21-B03-218149  | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 2517M-03315       | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 3518A-03315       | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | 912A-03315        | 1               |
| Fagron            | Polymyxin-B-sulfat | F08-3739300       | 1               |
| Fargon/Phoenix    | Polymyxin-B-sulfat | 17H23-B01-344840  | 1               |
| Fiebig            | Polymyxin-B-sulfat | 1807004-01        | 1               |
| Gatt-Koller       | Polymyxin-B-sulfat | 17H23B01344840    | 1               |
| Gehe              | Polymyxin-B-sulfat | 170101001         | 1               |
| GEHE              | Polymyxin-B-sulfat | 1701010-01        | 1               |
| Noweda 03.08.2019 | Polymyxin-B-sulfat | 18115406          | 1               |
| Phoenix           | Polymyxin-B-sulfat | 1807004-01        | 1               |
| Phoenix           | Polymyxin-B-sulfat | 2006009-01        | 1               |
| Phönix/Euro       | Polymyxin-B-sulfat | 1505005-010       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz           | Charge     | Spektren |
|------------------|--------------------|------------|----------|
| Phönix           | Polymyxin-B-sulfat | 1202039-01 | 1        |
| Phönix           | Polymyxin-B-sulfat | 1701010-01 | 1        |
| Phönix           | Polymyxin-B-sulfat | 1707013    | 1        |
| Rondell Apotheke | Polymyxin-B-sulfat | 121161     | 1        |
| Sanacorp         | Polymyxin-B-sulfat | 1707013-01 | 1        |

- 221 926 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 227 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polymyxin-B-sulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 665             | 0              | 148 466         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 660             | 0              | 173 583         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 232             | 4              | 221 926         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0977 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0909 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,3051 % (> 97,0339 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20853     | 20853                  | 0,00                         | 49,00                              |
| 21094     | 21980                  | 6,94                         | 55,84                              |
| 21258     | 21258                  | 0,00                         | 48,33                              |
| 21329     | 21329                  | 0,00                         | 51,45                              |
| 21584     | 21980                  | 13,12                        | 57,95                              |
| 21595     | 21595                  | 0,00                         | 65,89                              |
| 21957     | 22451                  | 4,71                         | 62,64                              |
| 21980     | 21980                  | 0,00                         | 57,81                              |
| 22323     | 25597                  | 8,21                         | 61,01                              |
| 22451     | 22451                  | 0,00                         | 66,23                              |
| 22542     | 22542                  | 0,00                         | 49,03                              |
| 24407     | 24407                  | 0,00                         | 46,31                              |
| 25597     | 25597                  | 0,00                         | 59,71                              |
| 26763     | 26763                  | 0,00                         | 55,48                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Povidon</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20684-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Povidon; Povidon 25, löslich; Povidon K 25; Povidonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Povidon                 | 14    | 8     | 57    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Povidon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|             | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------|--------------------------------------------------------|
| Povidon-Iod | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Povidon-Iod          | 27,67                  | 11,10                          |
| Progesteron          | 69,55                  | 54,52                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Spironolacton        | >50                    | 45,74                          |
| Fusidinsäure         | 84,47                  | 49,92                          |
| Testosteronpropionat | >50                    | 73,15                          |
| Ubidecarenon         | >50                    | 125,92                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Povidon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Povidon  | 12032714         | 20684     | 40       | 1402437            |
| Caelo     | Povidon  | 14142103         | 21378     | 40       | AR-15-FG-000596-01 |
| Caelo     | Povidon  | 16307808         | 23255     | 40       | AR-17-FG-015299-02 |
| Caelo     | Povidon  | 180276           | 24044     | 40       | 20180202*          |
| Caelo     | Povidon  | 191752           | 24746     | 40       | 20190717*          |
| Caelo     | Povidon  | 191276           | 24754     | 40       | 20190517*          |
| Caelo     | Povidon  | 20000212         | 25194     | 40       | 20200313*          |
| Caelo     | Povidon  | 20003415         | 25624     | 40       | 20201116*          |
| Caelo     | Povidon  | 21003749         | 26003     | 40       | 20220203*          |
| Caelo     | Povidon  | 23001270         | 26831     | 40       | 20230627*          |
| Fagron    | Povidon  | 12E22-N05        | 20770     | 40       | 1411537            |
| Fagron    | Povidon  | 13J21-N02        | 22731     | 40       | AR-16-FG-019116-01 |
| Fagron    | Povidon  | 15C12-B02-323006 | 23265     | 40       | 1710348            |
| Fagron    | Povidon  | 21I30-B03-219629 | 26287     | 40       | 20220510           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 148 571 Spektren aus insgesamt 2735 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Povidon  | 172091 | 23619     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Povidon  | 180766           | 24245                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 181820           | 24246                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 182383           | 24291                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 183000           | 24396                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 192500           | 24899                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 23002064         | 26953                | 40       |
| Fagron    | Povidon  | 23E05-B03-228683 | 26917                | 40       |
| Caelo     | Povidon  | 21003749         | 26003SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Povidon  | 23001270         | 26831SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Povidon  | 21I30-B03-219629 | 26287SI <sup>†</sup> | 20       |

- 173 863 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 171 Spektren von 67 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz | Charge      | Spektren |
|--------------|----------|-------------|----------|
|              | Povidon  | 23001270003 | 1        |
| 21001192005  | Povidon  | 21001192005 | 1        |
| Alliance     | Povidon  | 16307808    | 1        |
| Alliance     | Povidon  | 17209106    | 1        |
| Alliance     | Povidon  | 18112201    | 1        |
| Audor Pharma | Povidon  | 18112201    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 12032714    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 12376301    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 13323407    | 2        |
| Caelo        | Povidon  | 14142103    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 14142109    | 3        |
| Caelo        | Povidon  | 14207508    | 3        |
| Caelo        | Povidon  | 14207511    | 4        |
| Caelo        | Povidon  | 14207515    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 14207517    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 15013721    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 15383101    | 3        |
| Caelo        | Povidon  | 15383102    | 1        |
| Caelo        | Povidon  | 15383103    | 2        |
| Caelo        | Povidon  | 16051101    | 2        |
| Caelo        | Povidon  | 16051102    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz | Charge       | Spektren |
|-------------------------|----------|--------------|----------|
| Caelo                   | Povidon  | 16051103     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 16051104     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 16051108     | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 16051110     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 16307802     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 16307808     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 163078085328 | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 16307809     | 5        |
| Caelo                   | Povidon  | 16307811     | 3        |
| Caelo                   | Povidon  | 16307812     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 17209103     | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 17209104     | 3        |
| Caelo                   | Povidon  | 17209110     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 18024602     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 18027602     | 5        |
| Caelo                   | Povidon  | 18112201     | 4        |
| Caelo                   | Povidon  | 18182002     | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 18238302     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 18300002     | 3        |
| Caelo                   | Povidon  | 18300003     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 18300006     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 19127604     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 19175202     | 4        |
| Caelo                   | Povidon  | 19175204     | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 192500001    | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 19500001     | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 20000212001  | 9        |
| Caelo                   | Povidon  | 20000212005  | 3        |
| Caelo                   | Povidon  | 20001927003  | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 20003415001  | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 20003415004  | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 20003415005  | 2        |
| Caelo                   | Povidon  | 20003606003  | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 21001192003  | 4        |
| Caelo                   | Povidon  | 21001192005  | 1        |
| Caelo                   | Povidon  | 21003749002  | 3        |
| Caelo                   | Povidon  | 22001357001  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20000212005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20003415005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20001927003  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20003415001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20000212001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20003415001  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 20003415004  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 21001192003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 21003749002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa | Povidon  | 20000212005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon  | 22001357001  | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 18112201     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 18238302     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 18300002     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 18300006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 19127604     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 19175202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20000212001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20000212005  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20001927003  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20003415001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20003415004  | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20003415005  | 3        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 20003606001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 21001192003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 21001192005      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 21003749002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon  | 22001357001      | 2        |
| Caesar & Loretz Hild... | Povidon  | 18300002         | 1        |
| Caesar / Ebert          | Povidon  | 15383101         | 2        |
| Cealo                   | Povidon  | 4369127          | 1        |
| Fagron                  | Povidon  | 11276509T0       | 1        |
| Fagron                  | Povidon  | 15C12-B02-327866 | 1        |
| Fagron                  | Povidon  | 24701988Q0       | 1        |
| GEHE                    | Povidon  | 18112201         | 1        |
| Gehe                    | Povidon  | 18300002         | 1        |
| Phönix                  | Povidon  | 192500001        | 1        |
| Sanacorp                | Povidon  | 32470709T0       | 1        |

- 221 991 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 249 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 148 571         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 377             | 3              | 173 863         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 152             | 19             | 221 991         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 99,2105 % (> 98,4211 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 88,8889 % (> 87,1345 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20684     | 20684              | 0,00                      | 30,87                           |
| 20770     | 20770              | 0,00                      | 52,44                           |
| 21378     | 21378              | 0,00                      | 29,39                           |
| 22731     | 22731              | 0,00                      | 91,20                           |
| 23255     | 23255              | 0,00                      | 31,40                           |
| 23265     | 23265              | 0,00                      | 71,10                           |
| 24044     | 24044              | 0,00                      | 35,95                           |
| 24746     | 24746              | 0,00                      | 112,07                          |
| 24754     | 24754              | 0,00                      | 136,17                          |
| 25194     | 25194              | 0,00                      | 141,43                          |
| 25624     | 25624              | 0,00                      | 84,85                           |
| 26003     | 26003              | 0,00                      | 81,60                           |
| 26287     | 26831              | 18,09                     | 51,24                           |
| 26831     | 26831              | 0,00                      | 53,89                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Povidon-Iod</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20472-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Povidonum iodinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Povidon-Iod             | 17    | 5     | 55    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|         | Art der Abgrenzung                                     |
|---------|--------------------------------------------------------|
| Povidon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Povidon              | 21,06                  | 16,54                          |
| Fusidinsäure         | 61,18                  | 48,39                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Spironolacton        | >50                    | 53,39                          |
| Progesteron          | 85,13                  | 53,44                          |
| Testosteronpropionat | >50                    | 78,31                          |
| Ubidecarenon         | >50                    | 137,53                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Povidon-Iod | 13337205   | 21466     | 60       | 20131021           |
| Caelo     | Povidon-Iod | 15234101   | 23252     | 40       | AR-17-FG-015433-02 |
| Caelo     | Povidon-Iod | 15234109   | 23256     | 40       | 20150717           |
| Caelo     | Povidon-Iod | 182385     | 24234     | 40       | 20180917*          |
| Caelo     | Povidon-Iod | 20003244   | 25659     | 40       | 20210106*          |
| Caelo     | Povidon-Iod | 22001868   | 26238     | 40       | 20220720*          |
| Caelo     | Povidon-Iod | 23000265   | 26725     | 40       | 20230331*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1501029-01 | 21777     | 60       | 20150211           |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1509009    | 21908     | 60       | 20150918*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1606026-02 | 23906     | 40       | 20160708           |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1805007    | 24118     | 40       | 20180525*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1905008    | 24770     | 40       | 20190628*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2001048    | 25122     | 40       | 20200320*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2003030    | 25240     | 40       | 20200707*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2009042    | 25433     | 40       | 20201022*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2206025    | 26225     | 40       | 20220721*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2206025    | 26225SI   | 20       | 20220721*          |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2305022    | 26750     | 40       | 20230705*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 760 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.
- 148 371 Spektren aus insgesamt 2732 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Povidon-Iod | 180763   | 24261                | 40       |
| Caelo     | Povidon-Iod | 192297   | 24879                | 40       |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1606026  | 22675                | 40       |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 1704007  | 23435                | 40       |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2202017  | 26044                | 40       |
| Caelo     | Povidon-Iod | 22001868 | 26238SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Povidon-Iod | 2202017  | 26044SI              | 10       |

- 174013 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 189 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz    | Charge      | Spektren |
|---------------|-------------|-------------|----------|
|               | Povidon-Iod | 22001868004 | 1        |
|               | Povidon-Iod | 2206025-01  | 1        |
| apo-ident     | Povidon-Iod | 1606026-02  | 1        |
| Audor Pharma  | Povidon-Iod | 2009042-01  | 1        |
| BASF, Noweda  | Povidon-Iod | 1110013-02  | 1        |
| Basf/Sanacorp | Povidon-Iod | 180500701   | 1        |
| Basf/Sanacorp | Povidon-Iod | 2009042-01  | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 1110013-02  | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 11168607    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 11168612    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 12072605    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 12153106    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 12153110    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 12153116    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 12153119    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 1407032-01  | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 14195810    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 15121402    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 15234101    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 15234109    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 15442405    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 17028102    | 2        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 18025301    | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 1805007-01  | 1        |
| Caelo         | Povidon-Iod | 18076308    | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Povidon-Iod | 1905008-01  | 1        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 19061302    | 1        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 192297004   | 6        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 20003244001 | 4        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 20003244004 | 2        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 21001575002 | 2        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 21001575004 | 1        |
| Caelo                   | Povidon-Iod | 22001868004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Povidon-Iod | 19075002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 18076308    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 19075003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 192297002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 192297003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 20003244001 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 20003244006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 20004050001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 2003244001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Povidon-Iod | 21001575002 | 1        |
| EuRho/Noweda            | Povidon-Iod | 1606026-02  | 5        |
| EuRho/Noweda            | Povidon-Iod | 2009042-02  | 1        |
| EuRho                   | Povidon-Iod | 2003030-01  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 110013-02   | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 111001302   | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1110013-02  | 4        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 130901001   | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1401029-01  | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1407032-01  | 5        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1509009-01  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1509009-02  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1603023-01  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1606026     | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1606026-02  | 12       |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1704007-01  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1704007-02  | 2        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 180500701   | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1805007-01  | 7        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1805007-02  | 8        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1905008     | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 190500801   | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 1905008-01  | 24       |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 2001048-01  | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 2003030-01  | 10       |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 2009042-01  | 7        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 2009042-02  | 5        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 2202017-01  | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | 8051808     | 1        |
| Euro OTC                | Povidon-Iod | G4208BPZ0   | 2        |
| Euro/ Jenne             | Povidon-Iod | 1606026-02  | 4        |
| Euroo/Phoenix           | Povidon-Iod | G3115BPZ0   | 1        |
| Euroo/Sana              | Povidon-Iod | 1501029-01  | 3        |
| Fagron                  | Povidon-Iod | 1110013-02  | 1        |
| Noweda                  | Povidon-Iod | G0354BPZ0   | 1        |
| ph euro                 | Povidon-Iod | 19050080-01 | 1        |
| Phoenix                 | Povidon-Iod | 2003030-01  | 1        |
| Phönix                  | Povidon-Iod | 1110013-02  | 1        |
| Stumpf                  | Povidon-Iod | 11168612    | 1        |

- 221 973 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 47 249 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon-Iod* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 760             | 0              | 148 371         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 225             | 5              | 174 013         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 180             | 9              | 221 973         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,2105 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 97,8261 % (> 96,5217 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,2381 % (> 93,6508 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21466     | 21908              | 7,67                      | 49,94                           |
| 21777     | 21908              | 6,52                      | 52,10                           |
| 21908     | 21908              | 0,00                      | 59,59                           |
| 23252     | 23252              | 0,00                      | 56,79                           |
| 23256     | 23252              | 15,18                     | 53,36                           |
| 23906     | 21908              | 11,64                     | 47,12                           |
| 24118     | 24118              | 0,00                      | 158,92                          |
| 24234     | 24234              | 0,00                      | 49,99                           |
| 24770     | 24770              | 0,00                      | 52,68                           |
| 25122     | 25122              | 0,00                      | 46,97                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 25240            | 25240                          | 0,00                                 | 49,40                                      |
| 25433            | 25433                          | 0,00                                 | 49,51                                      |
| 25659            | 25659                          | 0,00                                 | 48,19                                      |
| 26225            | 26225                          | 0,00                                 | 55,71                                      |
| 26238            | 26238                          | 0,00                                 | 151,71                                     |
| 26725            | 26725                          | 0,00                                 | 131,77                                     |
| 26750            | 26750                          | 0,00                                 | 26,47                                      |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prasteron</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20703-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prasteron; Prasteronum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prasteron               | 21    | 15    | 109   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Estradiolvalerat | 86,79                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHA16003-M    | 23931     | 40       | 1805404    |
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHAC17003MD   | 24412     | 40       | 20180119   |
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHAC18004D    | 24430     | 40       | 1906523    |
| Euro OTC     | Prasteron | 1102036-01       | 20703     | 40       | 1404310    |
| Euro OTC     | Prasteron | 1506011          | 21824     | 60       | 20150629*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1602018          | 22506     | 30       | 20160301*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1704012          | 23389     | 40       | 20170529*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1707014          | 23695     | 40       | 20170829*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1710035          | 23868     | 40       | 20171212*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1712014          | 23893     | 40       | 20180115*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809009          | 24323     | 40       | 20181010*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1907045          | 24853     | 40       | 20190905*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809009          | 24966     | 40       | 20191111*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 1910025          | 24967     | 40       | 20191111*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 2001038          | 25091     | 40       | 20200302*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 2102004          | 25537     | 40       | 20210224*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 2101011          | 25568     | 40       | 20210224*  |
| Euro OTC     | Prasteron | 2301032          | 26513     | 39       | 20230202*  |
| Fagron       | Prasteron | 13J10-B02-287175 | 20960     | 40       | 1404309    |
| Fagron       | Prasteron | 15G14-B07-310827 | 21917     | 60       | 20150814   |
| Fagron       | Prasteron | 16L13-B01-330724 | 23865     | 40       | 20161228   |
| Fagron       | Prasteron | 22E25-F01-382686 | 26408     | 40       | 20220720   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 909 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 21 verschiedenen Chargen.
- 148 222 Spektren aus insgesamt 2728 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 680 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|--------------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHA16003-1MD  | 23932                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 1702025          | 23147                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 1805018          | 24137                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809010          | 24318                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 1901030          | 24453                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 1901031          | 24454                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2005008          | 25152                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2005007          | 25153                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2201038          | 25955                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2203004          | 26100                | 30       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2206014          | 26216                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2209007          | 26344                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2301031          | 26594                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2311028          | 27003                | 40       |
| Fagron       | Prasteron | 18C12-B01-347633 | 23990                | 40       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2201038          | 25955SI              | 10       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2203004          | 26100SI              | 20       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2206014          | 26216SI              | 20       |
| Euro OTC     | Prasteron | 2209007          | 26344SI              | 20       |
| Fagron       | Prasteron | 22E25-F01-382686 | 26408SI <sup>†</sup> | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 563 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 221 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 112 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 109 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz  | Charge           | Spektren |
|--------------|-----------|------------------|----------|
|              | Prasteron | 22A17-F01-381261 | 1        |
|              | Prasteron | 22E25-F01-382686 | 1        |
| Audor Pharma | Prasteron | 10050051/1P      | 1        |
| Audor Pharma | Prasteron | AP11040002P      | 2        |
| Audor Pharma | Prasteron | AP5103540P       | 1        |
| Audor Pharma | Prasteron | APTDHAC17003-MD  | 3        |
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHA16003-M    | 1        |
| Audor Pharma | Prasteron | APZDHA17003-MD   | 3        |
| Caelo        | Prasteron | 1412028-01       | 1        |
| Caelo        | Prasteron | 15A15-B40-307323 | 1        |
| Caelo        | Prasteron | 16B19-B04-318665 | 1        |
| Caelo        | Prasteron | 16I02-B02-326485 | 1        |
| EuRho/Gehe   | Prasteron | 2005007-01       | 1        |
| EuRho/Noweda | Prasteron | 2101011-02       | 1        |
| EuRho        | Prasteron | 1311002-01       | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1306021-01       | 3        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1311002-01       | 2        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1401040-01       | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1409004-01       | 4        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1412028          | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1412028-01       | 4        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1506011-01       | 4        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1602018-01       | 5        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1602018-02       | 2        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1702025          | 3        |
| Euro OTC     | Prasteron | 170202501        | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1702025-01       | 7        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1704012-01       | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 18050118-01      | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1805018-01       | 4        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809009-01       | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809009-03       | 6        |
| Euro OTC     | Prasteron | 180901001        | 1        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1809010-01       | 4        |
| Euro OTC     | Prasteron | 1901030-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Prasteron       | 1901030-02        | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 190103101         | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 1901031-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 1901031-02        | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2001038-01        | 3               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 200500701         | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2005007-01        | 3               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2005008-01        | 11              |
| Euro OTC         | Prasteron       | 201101            | 2               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2081302           | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2101011-02        | 6               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2101011-03        | 4               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2102004-02        | 2               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2102004-03        | 4               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2102004-04        | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 220103801         | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2201038-01        | 3               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 22021306          | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 2203004-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 23021711          | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 26031506          | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 30041509          | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 4091511           | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 5101849           | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | 9215-4/09         | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | DHEA150801-1      | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | T03-04/1412028-01 | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | XPC0263           | 1               |
| Euro OTC         | Prasteron       | ZDHAC18002        | 1               |
| Euro/AHD         | Prasteron       | 2005007-01        | 3               |
| Euro/AHD         | Prasteron       | 2102004-04        | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 12C26-N09         | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 12G04-N19         | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 12K30-N06         | 3               |
| Fagron           | Prasteron       | 13J10-B02         | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 13J10-B02-287177  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 1421-B03-300211   | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14C18-B02         | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14c18b02293602    | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14C18-B02-293602  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14C18-B02-293606  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14C18-Bo2-293603  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14h12b05-297723   | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 14H12-B05-297727  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 15A15-B40-307323  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 15G14-B07-310827  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 15I18-B09-316798  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 16B19-B04-318665  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 16B19-B04-322246  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 16I02-B02-326485  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 16J26-B03-327602  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 16I02-B02-326485  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 16L13-B01-332104  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 17D11-B10-336395  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 18B02-B02-345147  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 18B13-B09_346424  | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 18C12             | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 18E15-B03-350802  | 2               |
| Fagron           | Prasteron       | 19061304          | 1               |
| Fagron           | Prasteron       | 19G10-B02-365017  | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron                  | Prasteron | 19G10-B02-365018 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 19G10-B02-365154 | 2        |
| Fagron                  | Prasteron | 19G10-B02-365155 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 20123-F03-374815 | 2        |
| Fagron                  | Prasteron | 20C25-U03-005782 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 20I23-F03-374815 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 21G13-F03-380169 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 22A17-F01-381262 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 27071705         | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 7013260004       | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 701326-0005      | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | C04-140804(M)    | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | DHEA160802       | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | DHEA190504       | 2        |
| Fagron                  | Prasteron | DHEAA150401-1    | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | DHEAH200604W     | 2        |
| Fagron                  | Prasteron | F02-3779709      | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 16B19-B04-318665 | 1        |
| Fagron                  | Prasteron | 12G04-N19        | 1        |
| Gall Pharma             | Prasteron | 16/02-B02        | 1        |
| Gehe                    | Prasteron | 2005007-01       | 2        |
| Gehe                    | Prasteron | 2102004-02       | 2        |
| Haihang Industry        | Prasteron | 20130816         | 4        |
| Haihang                 | Prasteron | 20130507         | 1        |
| Jacoby Gatt-Koller      | Prasteron | 20J02359         | 1        |
| Kögl                    | Prasteron | 1803108          | 1        |
| Nachprüfung             | Prasteron | 120022           | 1        |
| NWM Shandong Northwe... | Prasteron | PST151207        | 1        |
| Ph.Eur/AHD              | Prasteron | 1809009-03       | 1        |
| Phönix                  | Prasteron | 2102004-04       | 4        |
| PROQUINA                | Prasteron | 1602018_02       | 1        |
| Sanacorp                | Prasteron | 1805018-01       | 1        |

- 221 941 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 197 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 909             | 0              | 148 222         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 680             | 0              | 173 563         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 221             | 0              | 221 941         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,3399 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1176 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 97,2851 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20703     | 20703              | 0,00                      | 149,62                          |
| 20960     | 20960              | 0,00                      | 148,21                          |
| 21824     | 21824              | 0,00                      | 142,94                          |
| 21917     | 25091              | 26,77                     | 143,25                          |
| 22506     | 22506              | 0,00                      | 152,60                          |
| 23389     | 23389              | 0,00                      | 108,29                          |
| 23695     | 23695              | 0,00                      | 121,34                          |
| 23865     | 23695              | 43,31                     | 135,92                          |
| 23868     | 23868              | 0,00                      | 111,38                          |
| 23893     | 23893              | 0,00                      | 134,04                          |
| 23931     | 23931              | 0,00                      | 138,84                          |
| 24323     | 24323              | 0,00                      | 138,03                          |
| 24412     | 23893              | 6,88                      | 133,13                          |
| 24430     | 24430              | 0,00                      | 115,66                          |
| 24853     | 24853              | 0,00                      | 140,14                          |
| 24966     | 24966              | 0,00                      | 148,23                          |
| 24967     | 24967              | 0,00                      | 147,48                          |
| 25091     | 25091              | 0,00                      | 146,80                          |
| 25537     | 25537              | 0,00                      | 149,79                          |
| 25568     | 25568              | 0,00                      | 148,29                          |
| 26408     | 25091              | 15,04                     | 150,42                          |
| 26513     | 26513              | 0,00                      | 145,95                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednicarbat</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20196-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednicarbat; Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prednicarbat            | 12    | 17    | 476   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Prednisolonacetat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 65,62                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Oxybutyninhydrochlorid                  | >50                    | 63,28                          |
| Levocarnitin                            | >50                    | 145,60                         |
| Capsaicin                               | >50                    | 149,84                         |
| Natriumcitrat                           | >50                    | 161,39                         |
| Cyproteronacetat                        | >50                    | 191,70                         |
| Norethisteronacetat                     | >50                    | 222,34                         |
| Tetracain                               | >50                    | 224,19                         |
| Amitriptylinhydrochlorid                | >50                    | 316,76                         |
| Chininhydrochlorid                      | >50                    | 401,03                         |
| Heparin-Natrium                         | >50                    | 418,69                         |
| Alfatradiol                             | >50                    | 526,74                         |
| Pyridoxal-5-phosphat                    | >50                    | 587,01                         |
| Valin                                   | >50                    | 610,90                         |
| Methoxsalen                             | >50                    | 633,12                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid               | >50                    | 639,58                         |
| Saccharose                              | >50                    | 1909,46                        |
| Amifampridin                            | >50                    | 1997,30                        |
| Triclosan                               | >50                    | 2094,50                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Prednicarbat | 13119402         | 20832     | 60       | 1501576            |
| Caelo     | Prednicarbat | 13119402         | 20833     | 60       | 20130517           |
| Caelo     | Prednicarbat | 13119402         | 20833SI   | 30       | 20130517           |
| Caelo     | Prednicarbat | 13372404         | 21368     | 50       | AR-15-FG-007941-02 |
| Caelo     | Prednicarbat | 13372404         | 21369     | 49       | 20131119           |
| Caelo     | Prednicarbat | 13372404         | 21369SI   | 33       | 20131119           |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1302033-02       | 21610     | 60       | 1509286            |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1507011          | 21858     | 60       | 20150730*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1601058          | 22366     | 45       | 20160223*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1601058          | 22366SI   | 31       | 20160223*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2001031          | 25119     | 40       | 20200331*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2009018          | 25401     | 40       | 20200930*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2103017          | 25609     | 40       | 20210408*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2103017          | 25609SI   | 38       | 20210408*          |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2204014          | 26084     | 40       | 20220511*          |
| Fagron    | Prednicarbat | 12D27-N04        | 20700     | 40       | 20120509           |
| Fagron    | Prednicarbat | 12D27-N04        | 20700SI   | 48       | 20120509           |
| Fagron    | Prednicarbat | 14A27-B02-291256 | 21572     | 60       | AR-16-FG-011442-01 |
| Fagron    | Prednicarbat | 22F03-B02-223103 | 26393     | 40       | 20220930           |
| Fagron    | Prednicarbat | 22F03-B02-223103 | 26393SI   | 30       | 20220930           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 894 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 148 237 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1247 Spektren von 39 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednicarbat | 160874           | 22447                | 60       |
| Caelo     | Prednicarbat | 170138           | 23040                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 173156           | 23845                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 172204           | 23848                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 21001161001      | 25928                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 22000755         | 26130                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 23001025         | 26847                | 40       |
| Caelo     | Prednicarbat | 23001026         | 26848                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1605001          | 22558                | 30       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1607012          | 22703                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1609022          | 22860                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1707022          | 23540                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1801013          | 23887                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1805005          | 24134                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1809015          | 24320                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1903023          | 24633                | 40       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2304020          | 26922                | 40       |
| <hr/>     |              |                  |                      |          |
| Caelo     | Prednicarbat | 160874           | 22447SI              | 30       |
| Caelo     | Prednicarbat | 170138           | 23040SI              | 20       |
| Caelo     | Prednicarbat | 173156           | 23845SI              | 20       |
| Caelo     | Prednicarbat | 172204           | 23848SI              | 20       |
| Caelo     | Prednicarbat | 21001161001      | 25928SI              | 36       |
| Caelo     | Prednicarbat | 22000755         | 26130SI              | 30       |
| Caelo     | Prednicarbat | 23001025         | 26847SI              | 30       |
| Caelo     | Prednicarbat | 23001026         | 26848SI              | 30       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1507011          | 21858SI <sup>†</sup> | 15       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1605001          | 22558SI              | 25       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1607012          | 22703SI              | 28       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1609022          | 22860SI              | 27       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1707022          | 23540SI              | 19       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1801013          | 23887SI              | 20       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1805005          | 24134SI              | 20       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1809015          | 24320SI              | 20       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 1903023          | 24633SI              | 32       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2001031          | 25119SI <sup>†</sup> | 27       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2009018          | 25401SI <sup>†</sup> | 25       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2204014          | 26084SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Prednicarbat | 2304020          | 26922SI              | 37       |
| Fagron    | Prednicarbat | 14A27-B02-291256 | 21572SI <sup>†</sup> | 36       |

- 172 996 Spektren aus insgesamt 3445 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3628 Spektren von 981 *Apo-Ident*-Kunden aus 496 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 474 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------|--------------|------------------|----------|
|                   | Prednicarbat | 2001031-01       | 1        |
|                   | Prednicarbat | 2103017-01       | 2        |
|                   | Prednicarbat | 22000755001      | 4        |
|                   | Prednicarbat | 22000755003      | 1        |
|                   | Prednicarbat | 22000755005      | 2        |
|                   | Prednicarbat | 22000755007      | 3        |
|                   | Prednicarbat | 22000755008      | 5        |
|                   | Prednicarbat | 22000755009      | 9        |
|                   | Prednicarbat | 22000755010      | 5        |
|                   | Prednicarbat | 2200755002       | 2        |
|                   | Prednicarbat | 220401401        | 1        |
|                   | Prednicarbat | 2204014-01       | 7        |
|                   | Prednicarbat | 22F03-B02-223102 | 1        |
|                   | Prednicarbat | 22F03-B02-223103 | 1        |
|                   | Prednicarbat | 22F03-B02-223104 | 1        |
|                   | Prednicarbat | 22F03-B02-227918 | 1        |
|                   | Prednicarbat | 23001026001      | 7        |
|                   | Prednicarbat | 2304020-01       | 3        |
|                   | Prednicarbat | 2304040-01       | 1        |
| AEP               | Prednicarbat | 19E14-B01-191430 | 3        |
| AEP               | Prednicarbat | 21000991003      | 1        |
| AHC               | Prednicarbat | 20000609004      | 1        |
| AHC               | Prednicarbat | 20000609009      | 1        |
| AHC               | Prednicarbat | 20003660005      | 2        |
| AHC               | Prednicarbat | 2009018-01       | 1        |
| AHD               | Prednicarbat | 1801013-01       | 1        |
| AHD               | Prednicarbat | 1809015-01       | 1        |
| AHL               | Prednicarbat | 16087408         | 2        |
| Alliance          | Prednicarbat | 22000755002      | 1        |
| Alliance          | Prednicarbat | 22000755010      | 1        |
| Anzag             | Prednicarbat | 17220408         | 1        |
| Apo-ident/Phoenix | Prednicarbat | 1903023-01       | 1        |
| apo-ident         | Prednicarbat | 1607012-01       | 1        |
| apomix            | Prednicarbat | 13372410         | 2        |
| apomix            | Prednicarbat | 1609022-01       | 2        |
| Bombastus         | Prednicarbat | 15446306         | 1        |
| Bombastus         | Prednicarbat | 17220408         | 1        |
| Bombastus         | Prednicarbat | 17315605         | 1        |
| Caelo             | Prednicarbat |                  | 3        |
| Caelo             | Prednicarbat | 118194105        | 1        |
| Caelo             | Prednicarbat | 12(20000609009)  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Prednicarbat    | 121223613        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 12123610         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1213608          | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1220218/17220407 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 12383301         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 12383309         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13(20003660005)  | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13/23-N04        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13119401         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13119402         | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13224401         | 5               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13224406         | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13372403         | 11              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13372408         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13372410         | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13372411         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 13372419         | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 14(20003660008)  | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 14A27-B02-295796 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 14A27-B02-295797 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 14J16-B06        | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15(21000991002)  | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1507011-01       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1517E-03595      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15181403         | 13              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15181404         | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15181408         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15181409         | 4               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15181411         | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446301         | 22              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446302         | 13              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446303         | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1544630306       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446304         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446305         | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15446306         | 13              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15D15-B03        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15D15-B03-308161 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15D15-B03-310847 | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15G10-B02-314082 | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15J22-B04-318528 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 15J22-B-321005   | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1601058-01       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 160500           | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1605001          | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 160701201        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1607012-01       | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1608710          | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16087401         | 13              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16087408         | 20              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16087410         | 22              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16087411         | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16087412         | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1609022-01       | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 168087410        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16987410         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16A18-B01-322732 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16A18-B01-322733 | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16E12-B01        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16E12-B01-325758 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Prednicarbat    | 16J27-B01            | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16J27-B01-330976     | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16J27-B01-330977     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 16J27-B01-332958     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17013804             | 14              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17013805             | 11              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17014001             | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17014003             | 28              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17014005             | 20              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17014006             | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1704003              | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1704005              | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1707022-01           | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17220401             | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17220406             | 4               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17220407             | 46              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1722040716J27-B01-33 | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 172204075515         | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17220408             | 47              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17220410             | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1722401              | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 173156               | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315603             | 7               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315604             | 38              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315605             | 28              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315606             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315607             | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315609             | 46              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17315611             | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 177220407            | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17C27-B01-339079     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17J04-B05-343934     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17j04B05346113       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 17J04-B05-346113     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 180101301            | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1801013-01           | 6               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1805005-01           | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1814112              | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1819104              | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194101             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194103             | 12              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194104             | 60              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194105             | 79              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194112             | 9               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194115             | 48              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194116             | 5               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194117             | 21              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18194194             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18197115             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18294103             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18B27-B01-350264     | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18E14-B03-352560     | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18E14-B03-355726     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 18E14-B03-355727     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19051601             | 56              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19051602             | 45              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1905-1602            | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19051603             | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19051604             | 9               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 191122608            | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Prednicarbat    | 19122602         | 18              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19122604         | 53              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19122608         | 52              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1922604          | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 1922608          | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 19G09-B01-194722 | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2(18194104)      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 200000609004     | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000360007      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 200003660006     | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 200003660007     | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609001      | 14              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609003      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609004      | 56              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609006      | 12              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609008      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609009      | 35              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000060904       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20000609606      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000360009       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660002      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660004      | 10              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660005      | 12              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660006      | 20              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660007      | 29              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 200036600078     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660008      | 33              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660008mul   | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20003660009      | 28              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000366005       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000366006       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000366007       | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000366008       | 3               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000366009       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 200036660008     | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20006069006      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2000609004       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2001031-01       | 5               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2003660007       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2003660008       | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2003666009       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2009018-01       | 5               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2009018-02       | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 201372           | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2018821009912    | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 20A21-B12        | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2100091003       | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21000991001      | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21000991002      | 39              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21000991003      | 26              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21000991004      | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21000991005      | 8               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 2100116007       | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161001      | 41              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161003      | 2               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161004      | 1               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161006      | 25              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161007      | 20              |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161008      | 4               |
| Caelo            | Prednicarbat    | 21001161010      | 8               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge              | Spektren |
|---------------------------|--------------|---------------------|----------|
| Caelo                     | Prednicarbat | 21001161011         | 15       |
| Caelo                     | Prednicarbat | 21001161013         | 2        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2100161001          | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2100161006          | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2100161007          | 4        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2100991003          | 3        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2101161011          | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2103017-01          | 2        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 210906(21000991002) | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 211001161011        | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 211007              | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 21990000022000      | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 21F07-817-216553    | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 21F07-B17-216554    | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755001         | 8        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755002         | 5        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755003         | 11       |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755006         | 2        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755007         | 8        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22000755009         | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2200075509          | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 220075507           | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 22007553003         | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 220516(21001161010) | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 23001026001         | 4        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 23051819            | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 23082013A           | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2748                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2790                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 2x21001161001       | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 3(19051602)         | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 3267                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 3272                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 3302                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 3438                | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 6090092             | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 718A-03595          | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | 9764897             | 1        |
| Caelo                     | Prednicarbat | C0333/1111070       | 2        |
| Caelo                     | Prednicarbat | PNC101/0720         | 1        |
| Caerol/Noweda             | Prednicarbat | 16A18-B01-322732    | 1        |
| Caerol/Noweda             | Prednicarbat | 17315609            | 1        |
| Caerol/Phornix            | Prednicarbat | 17315604            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Prednicarbat | 19051601            | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Prednicarbat | 19051602            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 19051601            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 18194112            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 20000609009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Prednicarbat | 22000755003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 20000609004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 21001161007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 21001161010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 21001161011         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Prednicarbat | 20000609004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Prednicarbat | 21001161010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Prednicarbat | 21000991003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 1203584             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 19122608            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | 21001161007         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat | B12-1975501         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Prednicarbat    | 20003660009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Prednicarbat    | 21001161006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 18194115      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 191226        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Prednicarbat    | 19122602      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 19122604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 20000609004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 20000609006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 20000609009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednicarbat    | 21001161006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21000991002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 18194117      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20003660009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 19122604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20000609004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20003660004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 19051602      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20003660005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21000991002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161001   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 19122602      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20000609009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20003660008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 19122604      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 20003660007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | 21001161001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednicarbat    | AP221018-02   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 16087410      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 18194103      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 18194104      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 18194105      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 18194115      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 18194117      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 19051601      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 19051602      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 19122602      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 19122604      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 19122608      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20000609004   | 15              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20000609006   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20000609009   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660004   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660005   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660006   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660007   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660008   | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 20003660009   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21000991002   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21000991003   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21000991005   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21001161001   | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21001161004   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21001161006   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21001161007   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat    | 21001161008   | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz     | Charge              | Spektren |
|---------------------------|--------------|---------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 21001161010         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 21001161011         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 21001161013         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 21A11-B01-2035804   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755001         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755002         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755003         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755007         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 22000755009         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednicarbat | 23001026001         | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Prednicarbat | 19051602            | 2        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Prednicarbat | 20000609004         | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Prednicarbat | 18194104            | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Prednicarbat | 19122608            | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Prednicarbat | 20000609009         | 2        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Prednicarbat | 2009018-01          | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Prednicarbat | 19051602            | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Prednicarbat | 20000609004         | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Prednicarbat | 20003660005         | 1        |
| Caesar Loretz             | Prednicarbat | 20003660007         | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH    | Prednicarbat | 17220406            | 1        |
| caesar&loretz GmbH,A. . . | Prednicarbat | 16087408            | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/ . . . | Prednicarbat | 19122604            | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Prednicarbat | 20003660006         | 1        |
| caesar&loretz,Phönix      | Prednicarbat | 15181411            | 1        |
| caesar&loretz             | Prednicarbat | 18149103            | 1        |
| Caesar/Ebert              | Prednicarbat | 18194105            | 1        |
| Caleo/ Fiebig             | Prednicarbat | 17J04-B05-341872    | 1        |
| Caleo/Krieger             | Prednicarbat | 21001161007         | 1        |
| Cealo/GEHE                | Prednicarbat | 17315609            | 1        |
| Cealo/Jenne               | Prednicarbat | 220306(21001161006) | 1        |
| Cealo/Phönix              | Prednicarbat | 20000609004         | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Prednicarbat | 15546306            | 1        |
| cealo                     | Prednicarbat | 14J16-B06-303465    | 1        |
| Celo                      | Prednicarbat | 1687408             | 1        |
| Defektur                  | Prednicarbat | 12D27-N04           | 1        |
| E und J, 22.07.2016       | Prednicarbat | 15446306            | 2        |
| Eu Rho                    | Prednicarbat | 2103017-01          | 1        |
| EuRho / Noweda            | Prednicarbat | 1903023-01          | 4        |
| EuRho/ AHD                | Prednicarbat | 1801013-01          | 1        |
| EuRho/ AHD                | Prednicarbat | 1805005             | 1        |
| EuRho/ NOWEDA             | Prednicarbat | 1903023-01          | 1        |
| EuRho/ NOWEDA             | Prednicarbat | 2001031-01          | 1        |
| EuRho/Gehe                | Prednicarbat | 1801013-01          | 2        |
| eurho/gehe                | Prednicarbat | 2009018-01          | 1        |
| EuRho/Noweda              | Prednicarbat | 1805005-01          | 1        |
| EuRho/Noweda              | Prednicarbat | 200901801           | 1        |
| Eurho/noweda              | Prednicarbat | 210301701           | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Prednicarbat | 2009018-01          | 1        |
| EuRho/Phönix              | Prednicarbat | 1805005-01          | 2        |
| EuRho/Phönix              | Prednicarbat | 2001031-01          | 1        |
| EuRho                     | Prednicarbat | 1801013-01          | 1        |
| EuRho                     | Prednicarbat | 2103017-01          | 1        |
| Euro OCT / Krieger        | Prednicarbat | 2009018-01          | 6        |
| Euro OTC                  | Prednicarbat |                     | 3        |
| Euro OTC                  | Prednicarbat | 1302033-01          | 1        |
| Euro OTC                  | Prednicarbat | 1302033-02          | 3        |
| Euro OTC                  | Prednicarbat | 13224402            | 1        |
| Euro OTC                  | Prednicarbat | 13372403            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1501033-01       | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1501033-02       | 4               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1507011-01       | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1507011-02       | 4               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1601058-01       | 5               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1605001          | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1605001-01       | 10              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1607012-01       | 11              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1609011-01       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 160902           | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 160902201        | 3               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1609022-01       | 21              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 170702201        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1707022-01       | 39              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1707022201       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 17220408         | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1801013          | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 180101301        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1801013-01       | 32              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1805001-01       | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 180500501        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1805005-01       | 27              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1805005-02       | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1809015001       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 180901501        | 4               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1809015-01       | 37              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1809015-02       | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 18E14-B03-355726 | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 190023-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1902012-01       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1903023          | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 190302301        | 3               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1903023-01       | 76              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 1903023-02       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 19032023-01      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 190741607        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 20001031-01      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 20009018-01      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 200103101        | 5               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2001031-01       | 80              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 20090018-01      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 200901-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 200901801        | 3               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2009018-01       | 144             |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2009018-012x     | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2009018-02       | 20              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 200918-01        | 2               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 209018-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 210301701        | 3               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2103017-01       | 56              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2103017-02       | 4               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 210317-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2204014_01       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2204014-01       | 14              |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 220414-01        | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 2304020-01       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | 3103017-01       | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | B01-2035804      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | B05-2016409      | 1               |
| Euro OTC         | Prednicarbat    | PNC101/0720      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz     | Charge           | Spektren |
|------------------|--------------|------------------|----------|
| Euro Pharma/Gehe | Prednicarbat | 1801013-01       | 1        |
| Euro/Gehe        | Prednicarbat | 1609022-01       | 1        |
| Euro/Gehe        | Prednicarbat | 1805005-01       | 1        |
| Euro/Phönix      | Prednicarbat | 1607012-01       | 1        |
| Euro/Phönix      | Prednicarbat | 1809015-01       | 2        |
| Euro/Phönix      | Prednicarbat | 1903023-01       | 1        |
| Euro/Phönix      | Prednicarbat | 2204014-01       | 1        |
| Euro             | Prednicarbat | 1507011-01       | 1        |
| EuRoh/ Gehe      | Prednicarbat | 18E14-B03-355726 | 2        |
| Fagr             | Prednicarbat | 18E14-B03-352560 | 2        |
| Fagro/Gehe       | Prednicarbat | 15D15-B03-308161 | 1        |
| Fagro/Sanacorp   | Prednicarbat | 19G09-B01-194724 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat |                  | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 10J04-N10        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 11L23-N07        | 6        |
| Fagron           | Prednicarbat | 12B20-N06        | 3        |
| Fagron           | Prednicarbat | 12D27-N04        | 3        |
| Fagron           | Prednicarbat | 12H20-N07        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13/23-N04        | 3        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13372408         | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13C25-N02        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13C25-N06        | 7        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13c25-no6        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13F11-N01        | 4        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13F11-No1        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13F11-N01        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13G05-N03        | 5        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13I23-N04        | 8        |
| Fagron           | Prednicarbat | 13I23-N04        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02        | 2        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14a27-b02-291256 | 2        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02-291256 | 17       |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02-291258 | 2        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02-295793 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02-295796 | 6        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14A27-B02-295797 | 7        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14B13-B31-291255 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14J16B06         | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14J16-B06_303465 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 14J16-B06-303465 | 14       |
| Fagron           | Prednicarbat | 14J16B06303466   | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15/22-B04-316799 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15D15-B03-30816  | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15D15-B03308161  | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15D15-B03-308161 | 9        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15D15-B03-308162 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15D15-B03-309682 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15E14-B03-355726 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15G10-B02        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15g10-b02-310848 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15G10-B02-310848 | 9        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15G10-B02-311819 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15G10-B02-314082 | 4        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04        | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04-316799 | 6        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04-318528 | 3        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04-318930 | 6        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04-321005 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J22-B04-316799 | 1        |
| Fagron           | Prednicarbat | 15J-B04-316799   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Prednicarbat    | 16/27B01-332958   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16/27-B01-332958  | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 160314PC          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 160518P           | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16087410          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 160902201         | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 1612-B01-325758   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16A18/B01         | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16A18-B01-322732  | 6               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01         | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01-325758  | 6               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01-327344  | 3               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01-32827   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01-328270  | 6               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16E12-B01-330093  | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16G09-B01-194722  | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J27-B01         | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16j27b01330976    | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16j27-b01-330976  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J27-b01-330976  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J27-B01-330976  | 12              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J27-B01-330977  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J27-B01-332958  | 13              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 16J28-B01-330976  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17013804          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17104-805-343934  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17220407          | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 174J04-B05-343935 | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17C27-B01         | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17C27-B01-335530  | 10              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17C27-B01-335531  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17c27-b01-339079  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17C27-B01-339079  | 8               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05         | 4               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-326113  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-340570  | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-341872  | 9               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17j04-b05-343934  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-343934  | 9               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-343935  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04b05-346113   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17J04-B05-346113  | 10              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 17Jo4B05343934    | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 1801013-01        | 4               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18194104          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18194105          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18194115          | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B17-B01-347486  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-01-347486   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-01-350264   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01         | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01_347486  | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01-0001    | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01-346748  | 2               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01-347486  | 20              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01-350264  | 12              |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18B27-B01-351177  | 3               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18E14-03-352631   | 1               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18E14-B03         | 5               |
| Fagron           | Prednicarbat    | 18E14B03-352560   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Prednicarbat | 18E14-B03-352560   | 7        |
| Fagron    | Prednicarbat | 18E14-B03-35260    | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 18E14-B03-352631   | 10       |
| Fagron    | Prednicarbat | 18e14-b03-355726   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 18E14-B03-355726   | 11       |
| Fagron    | Prednicarbat | 18E-14-B03-355726  | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 18E14-B03-355727   | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 18J27-B01-332958   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 194722             | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19E14              | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19E14-B01          | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19E14-B01-191430   | 19       |
| Fagron    | Prednicarbat | 19E14-B01-191431   | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19G09-B01          | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19G09-B01-194722   | 17       |
| Fagron    | Prednicarbat | 19G09-B01-194724   | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B04-197550   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07          | 6        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16B07197550     | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07197550    | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-197550   | 15       |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-197552   | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-197555   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-20137002 | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-201371   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-201372   | 15       |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-197550   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-197552   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J16-B07-201372   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 19J19-B07-197550   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20/18-B05-201649   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20003660007        | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 2001031-01         | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12          | 8        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12-196767   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12-1975501  | 2        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12-197551   | 9        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12-197553   | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20A21-B12-197556   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20G23-B06          | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20G23-B06-200074   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20g23-b06-200202   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20G23-B06-200202   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20I18-B05          | 3        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20I18-B05-2016409  | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 20I18-B05-201649   | 10       |
| Fagron    | Prednicarbat | 20I8-B05-201649    | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21a11-801-203584   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01          | 6        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01-201650   | 11       |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01-201651   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01-2035804  | 2        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11B01203584     | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01-203584   | 26       |
| Fagron    | Prednicarbat | 21A11-B01-203584   | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21F07-B17          | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21F07-B17-216553   | 33       |
| Fagron    | Prednicarbat | 21-F07-B17-216553  | 1        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21F07-B17-216554   | 2        |
| Fagron    | Prednicarbat | 21F07-B17-216553   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                  | Prednicarbat    | 21K24-B03-213700 | 2               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 21K24-Bo3-213700 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 22F03-B02-227918 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 2762             | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 29091807         | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 20G23-B06-200074 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 3251             | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 4111706          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 701867           | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 701867-0001      | 2               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 7061303          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 8081403          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 9E04-N02         | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 9G14-N06         | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B01-2016500      | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | b01-2035804      | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B01-2035804      | 8               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B01-203584       | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B03-3557206      | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B05-2016409      | 5               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B06-2002002      | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B07-2013702      | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | B12-1975501      | 5               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | htzthh           | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | na1668m          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NA2374M          | 2               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NT0555M13I23-N04 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NT0780M          | 2               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NU0823M          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NU0823M          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NV2209M          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NW0396M          | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NX1422M          | 3               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NX1925M          | 3               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NX2297M          | 6               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | NZ1045M          | 5               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | PNC102/1020      | 6               |
| Fagron / AHD            | Prednicarbat    | 21A11-B01-203584 | 1               |
| Fagron/Phoenix 05.06.18 | Prednicarbat    | 17J04-B05-343934 | 1               |
| Fagron/Phönix           | Prednicarbat    | 19J16-B07        | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 15J22-B04-318930 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 16E12-B01_325758 | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 19G09-B01        | 1               |
| Fagron                  | Prednicarbat    | 21A11-B01-203584 | 2               |
| Farmabios S.p.A.        | Prednicarbat    | 20003660009      | 1               |
| Farmabios S.p.A/AHD     | Prednicarbat    | 20000609006      | 1               |
| Fiebig Palapharm        | Prednicarbat    | 20000609004      | 1               |
| Fiebig                  | Prednicarbat    | 17013804         | 1               |
| Fiebig                  | Prednicarbat    | 17220408         | 1               |
| Fiebig                  | Prednicarbat    | 18194105         | 1               |
| Fiebig                  | Prednicarbat    | 20003660009      | 1               |
| Fischar/ Noweda         | Prednicarbat    | 21F07-B17-216553 | 1               |
| Fragon/Sanacorp         | Prednicarbat    | NZ1845M          | 1               |
| Fragron                 | Prednicarbat    | NV0485M          | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 1507011-01       | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 15G10-B02-314082 | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 15J22-B04-316799 | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 1607012-01       | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 16J27-B01-330976 | 1               |
| Gehe amax               | Prednicarbat    | 1707022-01       | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz     | Charge           | Spektren |
|--------------------|--------------|------------------|----------|
| Gehe amax          | Prednicarbat | 18B27-B01-350264 | 1        |
| Gehe amax          | Prednicarbat | 20003660005      | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 12B14-N02        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 13G05-n03        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 13123-N04        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 15446302         | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 15J22-B04-318930 | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 15J22-B04-321005 | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1601058-01       | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1605001-01       | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1707022-01       | 3        |
| GEHE               | Prednicarbat | 17315607         | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1801013-01       | 5        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1805005-01       | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1809015-01       | 4        |
| GEHE               | Prednicarbat | 18194103         | 4        |
| Gehe               | Prednicarbat | 18194105         | 1        |
| GEHE               | Prednicarbat | 18194116         | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 18E14-B03        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 1903023-01       | 3        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19032301         | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19051601         | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19122604         | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19G09-B01        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19G09-B01-194722 | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 19J16-B07        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 20003660004      | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 2009018-01       | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 20G23-B06        | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21000991005      | 3        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21001161001      | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21001161011      | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21A11-B01        | 3        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21F07-B17        | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 21F07-B17-216553 | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 2204014-01       | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 23001026001      | 2        |
| Gehe               | Prednicarbat | 2304020-01       | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | 20G23-B06-200202 | 1        |
| GEHE               | Prednicarbat | 7529666          | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | B01-2016500      | 1        |
| Gehe               | Prednicarbat | C0333/1170101    | 1        |
| Hedinger/ Sanacorp | Prednicarbat | 15181403         | 1        |
| Hedinger           | Prednicarbat | 16J27-B01-330976 | 2        |
| Henry Lamotte      | Prednicarbat | 15D15-B03-308161 | 1        |
| Hepart             | Prednicarbat | 17C27-B01-335530 | 1        |
| JENNE              | Prednicarbat | 17220406         | 2        |
| JENNE              | Prednicarbat | 17315603         | 1        |
| Jenne              | Prednicarbat | 17J04-B05-346113 | 1        |
| Jenne              | Prednicarbat | 18194105         | 1        |
| Jenne              | Prednicarbat | 18194115         | 2        |
| Jenne              | Prednicarbat | 1903023-01       | 1        |
| Jenne              | Prednicarbat | 19J16-B07-197552 | 1        |
| Jenne              | Prednicarbat | P2019/91         | 1        |
| Kehr/Fargon        | Prednicarbat | 17J04-B05-346113 | 1        |
| Kehr/Fargon        | Prednicarbat | 18B27-B01-350264 | 2        |
| Kehr               | Prednicarbat | 16J27-B01-330976 | 1        |
| Kehr               | Prednicarbat | 22000755010      | 1        |
| Klenk              | Prednicarbat | 17014003         | 1        |
| Krieger            | Prednicarbat | 2009018-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>     | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Kriegeram 29.06.2018 | Prednicarbat    | 17315605          | 1               |
| Newchem / Gehe       | Prednicarbat    | 18E14-B03-355726  | 1               |
| Newchem / Gehe       | Prednicarbat    | 19E14-B01-191430  | 1               |
| Newchem / Gehe       | Prednicarbat    | B07-2013702       | 1               |
| Newchem spa/Noweda   | Prednicarbat    | 14A27-B02-291256  | 1               |
| Newchem Spa/Sanacorp | Prednicarbat    | 16E12-B01         | 1               |
| Newchem/ AHD         | Prednicarbat    | 19122602          | 1               |
| Newchem/Phoenix      | Prednicarbat    | 20I18-B05         | 1               |
| NEWCHEM              | Prednicarbat    | 19E14-B01-191430  | 2               |
| Noveda               | Prednicarbat    | 21A11-B01-203584  | 1               |
| Noweda 17.11.17      | Prednicarbat    | 17220407          | 1               |
| Noweda Taucha        | Prednicarbat    | 21001161010       | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 15446301          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 161001            | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 17013804          | 2               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 17315604          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 17315605          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 17315609          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 17J04-B05-346113  | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 1801013-01        | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 1805005-01        | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 19122608          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 20000366007       | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 20003660007       | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 21001161001       | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 2103017-01        | 4               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 211867001         | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 21a11b01203584no  | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 21F07b17          | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 21K24-B03-2136699 | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 2204014-01        | 1               |
| Noweda               | Prednicarbat    | 23001026001       | 1               |
| Nowerda              | Prednicarbat    | 17J04-B05-343934  | 1               |
| Nowerda              | Prednicarbat    | 18B27-B01-347486  | 1               |
| Nowerda              | Prednicarbat    | 18E14-B03-352560  | 1               |
| Ph Eur/Ph            | Prednicarbat    | 2103017-01        | 3               |
| Phoenix 7.02.2020    | Prednicarbat    | 1903023-01        | 1               |
| phoenix              | Prednicarbat    | 1323N04           | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 16J27-b01-332958  | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 17315604          | 3               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 17315605          | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 17C27-B01-335530  | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 1903023-02        | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 19122602          | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 20000609009       | 2               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 20003660007       | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3070              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3089              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3097              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3106              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3119              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3208              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3239              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3363              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | 3408              | 1               |
| Phoenix              | Prednicarbat    | B05-2016409       | 1               |
| Phönix Gotha         | Prednicarbat    | 17220408          | 1               |
| Phönix               | Prednicarbat    | 15J22-B04-318528  | 1               |
| Phönix               | Prednicarbat    | 16J27-B01-330976  | 1               |
| Phönix               | Prednicarbat    | 1707022-01        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Phönix                  | Prednicarbat | 18194104          | 2        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 1903023-01        | 1        |
| PHÖNIX                  | Prednicarbat | 1903023-01        | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 20003660007       | 2        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 2001031-01        | 4        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 20D07-F01370645   | 1        |
| PHÖNIX                  | Prednicarbat | 21001161001       | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 210301701         | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 2103017-01        | 1        |
| phönix                  | Prednicarbat | 21F07-B17-216553  | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 22F03-B02-223102  | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 3134              | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 3154              | 1        |
| Phönix                  | Prednicarbat | 3185              | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat |                   | 3        |
| Sanacorp, 01.03.17, ... | Prednicarbat | 1687410           | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 11L23-N07         | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 17013804          | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 1707022-01        | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 17315604          | 2        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 17315605          | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 18194105          | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 18194115          | 1        |
| sanacorp                | Prednicarbat | 1903023-01        | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 20000609009       | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 20A-21-B12-197551 | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | 20A21-B12-197553  | 1        |
| Sanacorp                | Prednicarbat | B05-2016409       | 1        |
| Sino Phyto              | Prednicarbat | 13224401          | 1        |
| Sonnenberg-Apotheke     | Prednicarbat | 1607012-01        | 1        |
| Symbiotica              | Prednicarbat | 2103017-01        | 1        |
| Symbiotika              | Prednicarbat | 2009018-01        | 1        |

- 218 534 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 817 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednicarbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 894             | 0              | 148 237         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1247            | 0              | 172 996         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3612            | 16             | 218 534         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,3289 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5188 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,5590 % (> 99,4763 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20700     | 21572              | 30,29                     | 203,59                          |
| 20832     | 20832              | 0,00                      | 186,93                          |
| 20833     | 20832              | 2,36                      | 186,07                          |
| 21368     | 21368              | 0,00                      | 155,63                          |
| 21369     | 21368              | 2,79                      | 156,09                          |
| 21572     | 21572              | 0,00                      | 201,09                          |
| 21610     | 21610              | 0,00                      | 166,31                          |
| 21858     | 21858              | 0,00                      | 193,35                          |
| 22366     | 22366              | 0,00                      | 148,27                          |
| 25119     | 25119              | 0,00                      | 211,96                          |
| 25401     | 25401              | 0,00                      | 209,63                          |
| 25609     | 25609              | 0,00                      | 209,78                          |
| 26084     | 26084              | 0,00                      | 204,25                          |
| 26393     | 26084              | 23,71                     | 200,82                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednisolon</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20773-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednisolon; Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prednisolon             | 14    | 9     | 426   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cholesterol                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortison                     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrocortisonacetat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolon                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolonacetat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Methylprednisolonhydrogensuccinat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednisolonacetat                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonpivalat                | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednison                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Pregnenolon                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 45,96                  | –                              |
| Polymyxin-B-sulfat                      | 107,26                 | –                              |
| :                                       | :                      | :                              |
| Methylprednisolon                       | >50                    | 45,50                          |
| Triamcinolonacetonid                    | >50                    | 67,78                          |
| Fluocinolonacetonid                     | >50                    | 86,57                          |
| Betamethason                            | >50                    | 95,18                          |
| Dexamethason                            | >50                    | 96,60                          |
| Tyrothricin                             | >50                    | 130,84                         |
| Gramicidin                              | >50                    | 157,31                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Prednisolon | 12324202         | 20773     | 40       | 20121113           |
| Caelo     | Prednisolon | 12324226         | 21303     | 39       | 1411271            |
| Caelo     | Prednisolon | 13343105         | 21449     | 60       | 1411232            |
| Caelo     | Prednisolon | 154000           | 22435     | 60       | 20160225*          |
| Caelo     | Prednisolon | 154000           | 22435SI   | 59       | 20160225*          |
| Caelo     | Prednisolon | 161343           | 22467     | 60       | 20160601*          |
| Caelo     | Prednisolon | 161343           | 22467SI   | 44       | 20160601*          |
| Caelo     | Prednisolon | 15400002         | 22783     | 40       | 20160225           |
| Caelo     | Prednisolon | 15400002         | 22783SI   | 40       | 20160225           |
| Caelo     | Prednisolon | 20001355         | 25192     | 40       | 20200528*          |
| Caelo     | Prednisolon | 20001355         | 25192SI   | 40       | 20200528*          |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1212021-02       | 21604     | 60       | 1411270            |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1212021-02       | 21604SI   | 48       | 1411270            |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1501047-01       | 21849     | 60       | AR-15-FG-015509-01 |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1501047-01       | 21849SI   | 30       | AR-15-FG-015509-01 |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1607011          | 22709     | 40       | 20160818*          |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1607011          | 22709SI   | 40       | 20160818*          |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2104012          | 25688     | 50       | 20210504*          |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2104012          | 25688SI   | 50       | 20210504*          |
| Fagron    | Prednisolon | 13H07-B02-285592 | 21660     | 60       | 20130909           |
| Fagron    | Prednisolon | 13H07-B02-285592 | 21660SI   | 60       | 20130909           |
| Fagron    | Prednisolon | 14I10-B03-302263 | 22651     | 40       | 20141020           |
| Fagron    | Prednisolon | 14I10-B03-302263 | 22651SI   | 40       | 20141020           |
| Fagron    | Prednisolon | 16C15-B01-320761 | 22803     | 40       | 20160407           |
| Fagron    | Prednisolon | 16C15-B01-320761 | 22803SI   | 36       | 20160407           |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1176 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 147 955 Spektren aus insgesamt 2735 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 692 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolon | 172777           | 23846                | 40       |
| Caelo     | Prednisolon | 21003654002      | 26414                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1702020          | 23180                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1905005          | 24602                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2003019          | 25243                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2205002          | 26208                | 40       |
| Fagron    | Prednisolon | 1108055-04       | 20855                | 40       |
| Fagron    | Prednisolon | 16E09-B07-328220 | 23260                | 40       |
| Fagron    | Prednisolon | 22B07-B20-220068 | 26289                | 30       |
| Caelo     | Prednisolon | 13343105         | 21451SI              | 60       |
| Caelo     | Prednisolon | 161343           | 22467SI <sup>†</sup> | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 172777           | 23846SI              | 38       |
| Caelo     | Prednisolon | 21003654002      | 26414SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1702020          | 23180SI              | 21       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 1905005          | 24602SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2003019          | 25243SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolon | 2205002          | 26208SI              | 40       |
| Fagron    | Prednisolon | 16E09-B07-328220 | 23260SI              | 20       |
| Fagron    | Prednisolon | 22B07-B20-220068 | 26289SI              | 40       |

- 173 551 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2654 Spektren von 889 *Apo-Ident*-Kunden aus 452 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 426 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                  | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------------------|-------------|------------------|----------|
|                            | Prednisolon | 21003654007      | 2        |
|                            | Prednisolon | 21003654010      | 1        |
|                            | Prednisolon | 21003654016      | 1        |
|                            | Prednisolon | 21003654021      | 3        |
|                            | Prednisolon | 2104012-01       | 2        |
|                            | Prednisolon | 2205002-01       | 6        |
|                            | Prednisolon | 22B07-B20-220050 | 1        |
|                            | Prednisolon | 22B07-B20-220068 | 1        |
|                            | Prednisolon | 22B07-B21        | 1        |
|                            | Prednisolon | 22B07-B21-222188 | 2        |
|                            | Prednisolon | 23D24-B06-227228 | 1        |
| A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR | Prednisolon | 12D30-N04        | 1        |
| Aep                        | Prednisolon | 21003654017      | 1        |
| AHD/EuRho                  | Prednisolon | 1905005-01       | 1        |
| AHD                        | Prednisolon | 121202103        | 1        |
| AHD                        | Prednisolon | 1212021-03       | 1        |
| AHD                        | Prednisolon | 160711-01        | 1        |
| AHD                        | Prednisolon | 1702020-01       | 1        |
| AHD                        | Prednisolon | 17277706         | 1        |
| Alliance Healthcare        | Prednisolon | 21003654002      | 1        |
| anzag                      | Prednisolon | 14B18-B05-294966 | 1        |
| Anzag                      | Prednisolon | 20004564003      | 1        |
| apo-Ident/ Sanacorp        | Prednisolon | K04120190707     | 1        |
| apomix                     | Prednisolon | 16H04-B03-332930 | 1        |
| Apotheke Mildenau          | Prednisolon | 1108055-04       | 3        |
| Beiersdorf                 | Prednisolon | 20004564003      | 1        |
| Berkel AHK                 | Prednisolon | 13343115         | 1        |
| Bomastus / Alliance ...    | Prednisolon | 16134305         | 1        |
| Bomastus                   | Prednisolon | 1501047-02       | 1        |
| Bomastus                   | Prednisolon | 17F07-B05-341574 | 2        |
| Bomastus                   | Prednisolon | 17F07-B05-341578 | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon |                  | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196604         | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196606         | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196611         | 3        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196622         | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196625         | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196626         | 6        |
| Caelo                      | Prednisolon | 10196627         | 7        |
| Caelo                      | Prednisolon | 11/26-N04        | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 1212021-01       | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 121202102        | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 1212021-03       | 4        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12171301         | 6        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12171302         | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12171303         | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12171306         | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12185702         | 2        |
| Caelo                      | Prednisolon | 1232417          | 1        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324202         | 11       |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324203         | 3        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324204         | 4        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324205         | 13       |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324207         | 4        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324213         | 7        |
| Caelo                      | Prednisolon | 12324216         | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caelo            | Prednisolon     | 12324217         | 5               |
| Caelo            | Prednisolon     | 12324219         | 7               |
| Caelo            | Prednisolon     | 12324220         | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 12324221         | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 12324226         | 7               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1234205          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1234556          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1250216          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 133414           | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343101         | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343104         | 11              |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343105         | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343106         | 8               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343107         | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343111         | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343112         | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343113         | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343114         | 5               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343115         | 9               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13343116         | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13A07-N14        | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 13E15-N06        | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 14/10B03302265   | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 14/10-B03-302266 | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1410B03302265    | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 14A30-B02-294968 | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 14B18-B05-294966 | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 14G30-B14-302262 | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 150104701        | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1501047-01       | 3               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1501047-02       | 3               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15055101         | 6               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15055102         | 6               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15055105         | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1511011          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 152006105        | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206101         | 9               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206102         | 19              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206103         | 12              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206105         | 8               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206106         | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15206108         | 14              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15400001         | 5               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15400002         | 21              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15400003         | 28              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15400004         | 26              |
| Caelo            | Prednisolon     | 15400010         | 8               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1540003          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 15K03-B04-314358 | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 16034301         | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1607011-01       | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 1613414          | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 161343001        | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134301         | 11              |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134302         | 20              |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134303         | 2               |
| Caelo            | Prednisolon     | 161343032        | 1               |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134305         | 22              |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134306         | 4               |
| Caelo            | Prednisolon     | 16134308         | 14              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolon | 16134310            | 34       |
| Caelo     | Prednisolon | 16134310-28122017/1 | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16134314            | 25       |
| Caelo     | Prednisolon | 16134314/2120418    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16134315            | 26       |
| Caelo     | Prednisolon | 16134316            | 23       |
| Caelo     | Prednisolon | 161343215           | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16A20-B03-316421    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16C15-B01_320761    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16C15-B01-320761    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16C15-B01-321979    | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 16C15-B01-324942    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16C15-B02-324943    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 16E09-B07-328150    | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 16E09-B07-328220    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17020-01            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1702020-01          | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 1702020-02          | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 1702020-03          | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 172277710           | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17277004            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727702             | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727704             | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727710             | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727716             | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727718             | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727720             | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727723             | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 1727770             | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 172777002           | 34       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277702            | 13       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277703            | 15       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277704            | 40       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277706            | 18       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277710            | 14       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277711            | 24       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277714            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17277716            | 42       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277718            | 3        |
| Caelo     | Prednisolon | 17277719            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17277720            | 33       |
| Caelo     | Prednisolon | 17277723            | 16       |
| Caelo     | Prednisolon | 172777723           | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 172777703           | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17f07-b05           | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17F07B05341574      | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 17F07-B05-341574    | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 17F07-B05-341578    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 18138113            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 18A29-B02-348041    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 18A29-B02-348540    | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 18H07-B04-354523    | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 18H07-B04-355631    | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 1905005-01          | 2        |
| Caelo     | Prednisolon | 1905005-02          | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 19081504            | 1        |
| Caelo     | Prednisolon | 20001355001         | 4        |
| Caelo     | Prednisolon | 20001355002         | 13       |
| Caelo     | Prednisolon | 20001355003         | 16       |
| Caelo     | Prednisolon | 200013555002        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564001       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564002       | 6        |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564003       | 29       |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564005       | 23       |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564006       | 8        |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564008       | 7        |
| Caelo                     | Prednisolon | 20004564009       | 15       |
| Caelo                     | Prednisolon | 20021303          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 20H20-B01-200829  | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003645002       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654002       | 18       |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654004       | 6        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654007       | 3        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654010       | 5        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654012       | 2        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21003654014       | 2        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21E04-B02-215330  | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 21E04-B02-215330  | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 2413Q02105        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 3344              | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 411092-1-P        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 4513U2105         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 4712I-02105       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 60367086          | 2        |
| Caelo                     | Prednisolon | 702020-01         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | 9193501           | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | AP201025-04       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | I-180716-15400003 | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | I220216/2         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | k04c20121219      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | NEPL160202        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolon | NEPL180603        | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Prednisolon | 172777002         | 1        |
| Caesar & Lorenz           | Prednisolon | 21003654012       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 172777002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20001355003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 21003654010       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277718          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH, Now | Prednisolon | 21003654012       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Prednisolon | 172777002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolon | 17277710          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolon | 21003654017       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277711          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20004564005       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Prednisolon | 17277710          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277711          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20001355002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 21003654002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20004564005       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277720          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20001355003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20004564009       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | B09-1977207       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 17277723          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 1905005-01        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolon | 20001355002       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...  | Prednisolon     | 20004564003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Prednisolon     | 20001355002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 12324205      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 12324219      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 15206101      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 172777002     | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 172777004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277702      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277704      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277706      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277710      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277711      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277716      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277718      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277720      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 17277723      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 190500502     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20001355002   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20001355003   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564002   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564003   | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564005   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564006   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564008   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 20004564009   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 21003654002   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 21003654004   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 21003654007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 21003654010   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH     | Prednisolon     | 21003654014   | 2               |
| Caesar & Loretz Hild...  | Prednisolon     | 17277723      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden   | Prednisolon     | 17277711      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden   | Prednisolon     | 17277716      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden   | Prednisolon     | 20001355003   | 1               |
| Caesar & Loretz          | Prednisolon     | 20001355002   | 2               |
| Caesar u. Loretz/Noweda  | Prednisolon     | 16134301      | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Prednisolon     | 13343112      | 1               |
| Caesar/Lorenz            | Prednisolon     | 12324204      | 1               |
| Caesar+ Loretz GmbH      | Prednisolon     | 20004564003   | 1               |
| Caleo/Jenne 28.04.22...  | Prednisolon     | 20004564006   | 1               |
| Caolo- Noweda            | Prednisolon     | 15206103      | 1               |
| Cealo/Noweda             | Prednisolon     | 1526108       | 1               |
| Cealo                    | Prednisolon     | 16134305      | 2               |
| Cealo                    | Prednisolon     | 17277703      | 1               |
| Cealo                    | Prednisolon     | 2001355002    | 1               |
| Cealo                    | Prednisolon     | 21003654002   | 1               |
| Celo/Noweda              | Prednisolon     | 1727703       | 1               |
| CVH/Jenne                | Prednisolon     | 19K27-B09     | 1               |
| Ebert & Jacobi           | Prednisolon     | 1212021-03    | 2               |
| EU.RHO.Pharm             | Prednisolon     | K04120190707  | 1               |
| EuRho/AHD                | Prednisolon     | 1702020-03    | 1               |
| EuRho/Jenne              | Prednisolon     | 1108055-04    | 2               |
| EuRho/Noweda             | Prednisolon     | 1702020-01    | 1               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1012012-01    | 1               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1012012-02    | 2               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1108055-03    | 2               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1212021-02    | 1               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1702020-01    | 1               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 1702020-02    | 1               |
| EuRho                    | Prednisolon     | 190500501     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant       | Substanz    | Charge              | Spektren |
|-----------------|-------------|---------------------|----------|
| EuRho           | Prednisolon | 2003019-01          | 1        |
| Euro Gehe       | Prednisolon | 1702020-03          | 1        |
| Euro OCT/Noweda | Prednisolon | 1501047-02          | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon |                     | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1012012-02          | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1108055-01          | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1108055-02          | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1108055-03          | 10       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 110805504           | 4        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1108055-04          | 17       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 118055-04           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 12021-03            | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 121021-01           | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1212021             | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 121202101           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1212021-01          | 30       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 121202102           | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1212021-02          | 27       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1212021-03          | 42       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 121221-03           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1314Q2105           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 13343104            | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 14/10-B03-302263    | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1501047             | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 150104701           | 3        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1501047-01          | 27       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1501047-02          | 18       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1501047-03          | 6        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 150104743           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 150104747-01        | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 15010477-01         | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1501074-02          | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 15014047-02         | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 15206108            | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 15400010            | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 15K03-B04-314226    | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1607011-01          | 42       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 16134308            | 3        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 16134316            | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 16E09-B07-329686    | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 170202001           | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1702020-01          | 55       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 170202002           | 3        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1702020-02          | 50       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1702020-03          | 24       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 170202-03           | 3        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1702020-30          | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 170202201           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 172020-03           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 18A29-B02-348044    | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 18H07-B04           | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 190500-01           | 2        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 19050005-01         | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1905005             | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1905005_01          | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 190500501           | 6        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1905005-01          | 85       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1905005-02          | 29       |
| Euro OTC        | Prednisolon | 1905005-0P-191223-5 | 1        |
| Euro OTC        | Prednisolon | 190500t-02          | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC       | Prednisolon | 200301901        | 2        |
| Euro OTC       | Prednisolon | 2003019-01       | 41       |
| Euro OTC       | Prednisolon | 200560           | 1        |
| Euro OTC       | Prednisolon | 210401201        | 1        |
| Euro OTC       | Prednisolon | 2104012-01       | 16       |
| Euro OTC       | Prednisolon | 30042014B        | 1        |
| Euro OTC       | Prednisolon | 501047-01        | 1        |
| Euro OTC       | Prednisolon | NEPL110103       | 1        |
| Euro/ Sanacorp | Prednisolon | 121202103        | 1        |
| Euro/Gehe      | Prednisolon | 1702020-01       | 1        |
| Euro/Phoenix   | Prednisolon | 190500501        | 1        |
| Euro/Phoenix   | Prednisolon | 190500502        | 1        |
| Euro/Phönix    | Prednisolon | 1702020-01       | 1        |
| Euro/Phönix    | Prednisolon | 1905005-01       | 1        |
| euroct/gehe    | Prednisolon | 1212021-01       | 1        |
| euroct/Gehe    | Prednisolon | 1212021-01       | 1        |
| Europh/Ph      | Prednisolon | 1702020-02       | 1        |
| Europharm/Otto | Prednisolon | 1108055-03       | 1        |
| Europharm/Otto | Prednisolon | 1108055-04       | 5        |
| europharma     | Prednisolon | 1002001240       | 1        |
| Fagron         | Prednisolon |                  | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 10J04-N06        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 11D13-N05        | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 11G22-N08        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 11J26-N04        | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 1212021-02       | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 12324216         | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 12c22-N05        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 12C22-N05        | 7        |
| Fagron         | Prednisolon | 12D30-N04        | 9        |
| Fagron         | Prednisolon | 12D30-N04        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 12K14-N03        | 10       |
| Fagron         | Prednisolon | 12K14-N03        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 130F-N04         | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13343106         | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13A07N14         | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13A07-N14        | 6        |
| Fagron         | Prednisolon | 13DE15-N06       | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13E13-N06        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13E15-N06        | 16       |
| Fagron         | Prednisolon | 13E15-N06        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13G03-B09        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B02        | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B020       | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B02-285590 | 3        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B02-285592 | 4        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B02-285593 | 4        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H07-B02-285593 | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13H7-B02-285590  | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 13J28-B06        | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 13J28-B06-289670 | 3        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10-B03        | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10B03302265   | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10-B03-302265 | 4        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10-B03-302266 | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10-B03-302269 | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 14/10-B03-302271 | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 1410-B03         | 1        |
| Fagron         | Prednisolon | 1410-B03-302269  | 2        |
| Fagron         | Prednisolon | 14818-B05-294966 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Prednisolon     | 14A30-B02-294968 | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14B18-B05        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14B18-B05294966  | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14B18-B05-294966 | 10              |
| Fagron           | Prednisolon     | 14B18-B05-294969 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14B18-Bo5-294966 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14G30-B14        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14G30-B14-302262 | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14I10-B03        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14I10-B03-302265 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14I10-B03-302266 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14i10-b03-302269 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14I10-B03-302269 | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14I10-B03302265  | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 14L10-B03-302269 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 1501047-02       | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 150528P          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15B18-B05-294969 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15D14-B01        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15D14-B01-308425 | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03_B04_314226 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15k03-b04-314226 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03B04314226   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04-314226 | 13              |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04-314357 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04-314358 | 6               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04-314869 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 15K03-B04-314226 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 1607011-01       | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16134310         | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16A20-B03        | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16A20-B03-316420 | 7               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16A20-B03-316421 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16A20-B03-319015 | 7               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16c15-802        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01-319992 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16c15-B01-320761 | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15B01320761   | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01-320761 | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15B01321979   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01-321979 | 15              |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01-324942 | 6               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16c15-b02        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B02        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B02-324943 | 6               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B02-324945 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C15-B01-321979 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16C19-B07-353242 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09/B07/328220 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09-B07_328220 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09-B07-328150 | 16              |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09-B07-328220 | 7               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16e09-B07-329686 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09-B07-329686 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16E09-B075411    | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16H04b03332929   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 16H04-B03-332929 | 15              |
| Fagron           | Prednisolon     | 16H04-B03-332930 | 8               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Fagron           | Prednisolon     | 16K27-B09-200489   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17014-801-340448   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17020201           | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 1711021A           | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 1717M-02105        | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17D14-B01          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17D14b01338573     | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17D14-B01-338573   | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17D14-Bo1-338573   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17F07-B05          | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17F07-B05_341574   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17F07-B05-341574   | 6               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17F07-B05-341575   | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17F07-B05-341578   | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17g2828-b03-345539 | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17G28-B03          | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17G28-B03-345538   | 9               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17G28-B03-345539   | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 17G2B03-345538     | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18A29-B02          | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18A29-B02-348041   | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18A29-B02-348044   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18A29-B02-348540   | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18C19-B07          | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18C19-B07-351225   | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18C19B07351226     | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18C19-B07-351226   | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18C19-B07-353242   | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-804          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04          | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04_355630   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18h07-b04-353326   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04-353326   | 4               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04-354523   | 10              |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04-355630   | 5               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07B04355631     | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H07-B04-355631   | 6               |
| Fagron           | Prednisolon     | 18H7-B04-355631    | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 1905005-01         | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 194548             | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19-B07-351226      | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-814-191220   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19e28-B13          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B13          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28B13191224     | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B13-191224   | 9               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B14          | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B14-1911225  | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B14-191220   | 16              |
| Fagron           | Prednisolon     | 19E28-B14-1912220  | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-302          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-B02          | 3               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-B02-194547   | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-B02-194548   | 10              |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-B02-194549   | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19H19-B02-194548   | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19K27-809          | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19K27-B09          | 2               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19K27-B09-1977207  | 1               |
| Fagron           | Prednisolon     | 19k27b09197727     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge                   | Spektren |
|-----------|-------------|--------------------------|----------|
| Fagron    | Prednisolon | 19K27-B09-197727         | 12       |
| Fagron    | Prednisolon | 19k27-b09-200489         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 19K27B09-200489          | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 19K27-B09-200489         | 10       |
| Fagron    | Prednisolon | 19K27B09200517           | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | 19K27-B09-200517         | 6        |
| Fagron    | Prednisolon | 20004564003              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 200738                   | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01                | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01_202715         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20B01200714           | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-200736         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-200738         | 6        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-200829         | 3        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-202715         | 3        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-204241         | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | 20H20-B01-200829         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21/07-B03-213752         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21107-B03                | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 211217(19519-B02-194548) | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21E04-B02215330          | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | 21E04-B02-215330         | 10       |
| Fagron    | Prednisolon | 21I07-B03-213148         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21I07-B03-213752         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21k27-b04-216439         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 21K27-B04-216439         | 4        |
| Fagron    | Prednisolon | 22B07-B20-220050         | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | 2834                     | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 2915E-02105              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 3518E-02105              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 4313E-02105              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 613Q-02105               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | 8576886                  | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | B01-2007308              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | B01-2008209              | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | B02-1945408              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | B09-1977207              | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | B09-1977208              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | B09-2004809              | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | b14-1912200              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | B09-1977207              | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | K04C20121006             | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | K04C20130203M            | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | K04C20131102             | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | K04C20140502             | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | K04C20121006             | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL151202               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL160202               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL160705               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL170209               | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL170210               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL170605               | 3        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL1711                 | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL171111               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL180603               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL190306               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL190405               | 4        |
| Fagron    | Prednisolon | nepl190811               | 1        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL190811               | 2        |
| Fagron    | Prednisolon | NEPL200714               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------------------|-------------|------------------|----------|
| Fagron                | Prednisolon | NEPL211006       | 2        |
| Fagron                | Prednisolon | NPL190306        | 1        |
| Fargo                 | Prednisolon | 12D30-N04        | 1        |
| Fargon / AHD          | Prednisolon | 18C19-B07-351226 | 1        |
| Fargon/AHD            | Prednisolon | 18A29-B02-348044 | 1        |
| Fargon                | Prednisolon | 16134308         | 1        |
| Fargon                | Prednisolon | 19E28-B14-191220 | 1        |
| Fargon                | Prednisolon | FP01409P         | 1        |
| Fargron               | Prednisolon | 13E15-N06        | 1        |
| Fischar/Gehe          | Prednisolon | 14A30-B02-294968 | 1        |
| Fragon/Phoenix        | Prednisolon | 15K03-B04-314226 | 1        |
| Fragon/Phoenix        | Prednisolon | 16C15-B02-324943 | 1        |
| Fragon                | Prednisolon | 18C19-B07-351225 | 1        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 1501047-01       | 3        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 1607011-01       | 2        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 16134310         | 1        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 1702020-01       | 1        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 1702020-02       | 1        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 17277704         | 1        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 17277720         | 2        |
| Gehe amax             | Prednisolon | 1905005-01       | 2        |
| Gehe/Fragon           | Prednisolon | 16E09B07328150   | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 1212021-01       | 4        |
| Gehe                  | Prednisolon | 1212021-02       | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 12324216         | 2        |
| Gehe                  | Prednisolon | 12C22-N05        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 13343107         | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 13A07-N14        | 2        |
| Gehe                  | Prednisolon | 13E15-No6        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 14A30-B02-294968 | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 1501047-01       | 4        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16134302         | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16134314         | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16C15-B01        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16C15-B01-321979 | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16C-15-B02       | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 16E09-B07        | 1        |
| GEHE                  | Prednisolon | 1702020-02       | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 172777002        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 17277710         | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 17277718         | 3        |
| Gehe                  | Prednisolon | 17F07-B05-341574 | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 17G28-B03        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 18H07-B04        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 18H07-B04-355630 | 2        |
| Gehe                  | Prednisolon | 18H07-B04-355631 | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 19E28-B14_191220 | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 19H19-B02        | 1        |
| Gehe                  | Prednisolon | 20004564002      | 1        |
| GEHE                  | Prednisolon | 21K27-B04-216441 | 1        |
| Gehe-Fragon           | Prednisolon | 14B18B05294966   | 1        |
| GUMO                  | Prednisolon | 19K27-B09_20048  | 1        |
| Hedinger              | Prednisolon | P2018/116        | 1        |
| Henan / Ebert         | Prednisolon | 16134316         | 1        |
| Henan Lihua/Gehe      | Prednisolon | 1501047-01       | 2        |
| Henan/Noweda          | Prednisolon | K04120190303     | 1        |
| Ichthyol / Phoenix    | Prednisolon | 16C15-B01-320761 | 1        |
| Ichthyol gesellschaft | Prednisolon | 15400003         | 1        |
| Jenne / Fargon        | Prednisolon | 14B18B05294966   | 2        |
| Krieger               | Prednisolon | 3416             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                  | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------------------|-------------|------------------|----------|
| Leyh Pharma                | Prednisolon | 16A20-B03-319015 | 1        |
| Nachprüfung                | Prednisolon | 2082019-8        | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 10196626         | 2        |
| Noweda                     | Prednisolon | 1108055-05       | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 1212021-02       | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 15206101         | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 1607011-01       | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 16134316         | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 16H04-B03-332930 | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 18A29-B02-348041 | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 1905005-01       | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 19E28-B14-191220 | 2        |
| Noweda                     | Prednisolon | 20004564003      | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 20004564005      | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 20H20-B01-200829 | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 21003654002      | 1        |
| Noweda                     | Prednisolon | 21107-B03-213752 | 1        |
| Otto Geilenkirchen         | Prednisolon | 16134305         | 1        |
| Ph.Eur 8.0                 | Prednisolon | 14/10-B03-302263 | 2        |
| Phoenix 01.08.2017 8,69EUR | Prednisolon | 16E09-B07-328150 | 1        |
| Phoenix 14.11.2017         | Prednisolon | 16H04-B03-332929 | 1        |
| phoenix 5.4.2013           | Prednisolon | 1108055-04       | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 11j26-N04        | 2        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 15400003         | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 16134310         | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 16134315         | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 16H04B03332930   | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 17277703         | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 17277711         | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 20004564005      | 4        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 20004564009      | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 200602406        | 1        |
| Phoenix                    | Prednisolon | 3220             | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 1232417          | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 12324213         | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 12324217         | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 13343105         | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 13343111         | 1        |
| Phönix Gotha               | Prednisolon | 13343112         | 2        |
| Phönix/Euro                | Prednisolon | 1501047-03       | 1        |
| Phönix/Euro                | Prednisolon | 1702020-02       | 1        |
| Phönix/Fagon               | Prednisolon | 16C15-B01-324942 | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 12324216         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 13A07N14         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 13E15-N06        | 2        |
| Phönix                     | Prednisolon | 14B18-B05-294966 | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 16134305         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 16134314         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 17277704         | 1        |
| phönix                     | Prednisolon | 17277716         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 17277720         | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 17277723         | 2        |
| Phönix                     | Prednisolon | 18A29B02348540   | 1        |
| Phönix                     | Prednisolon | 19K27-B09-200489 | 2        |
| Phönix                     | Prednisolon | 2003019-01       | 1        |
| Röntgen                    | Prednisolon | 170202001        | 1        |
| Sanacorp WE:01.08.20...    | Prednisolon | 1501047-01       | 1        |
| Sanacorp                   | Prednisolon | 1108055-03       | 1        |
| Sanacorp                   | Prednisolon | 12324221         | 1        |
| Sanacorp                   | Prednisolon | 13343112         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz    | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------|------------------|----------|
| Sanacorp                  | Prednisolon | 13E15-N06        | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 13H07-B02-285592 | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 13j28-b06-289670 | 1        |
| sanacorp                  | Prednisolon | 14/10-B03-302266 | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 14/10-B03-302269 | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 16134310         | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 16H04-B03_332930 | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 17F07-B05-341575 | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 18AB02           | 1        |
| Sanacorp                  | Prednisolon | 20001355002      | 1        |
| Sonnenberg-Apotheke       | Prednisolon | 12324219         | 1        |
| Tianjin Tianyao Pharm/AHD | Prednisolon | 19H19-B02-194548 | 1        |
| Tianyao Pharma/Phönix     | Prednisolon | 1212021-01       | 1        |
| Tianyao Pharma/Phönix     | Prednisolon | NEPL110103       | 1        |

- 219 508 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 860 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1162            | 14             | 147 955         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 692             | 0              | 173 551         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2613            | 41             | 219 508         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 98,8095 % (> 98,5544 %)  |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1329 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,4552 % (> 98,3421 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20773     | 21303              | 9,46                      | 157,11                          |
| 21303     | 21303              | 0,00                      | 152,50                          |
| 21449     | 21449              | 0,00                      | 152,49                          |
| 21604     | 21604              | 0,00                      | 149,41                          |
| 21660     | 21449              | 3,77                      | 154,69                          |
| 21849     | 21849              | 0,00                      | 140,33                          |
| 22435     | 22435              | 0,00                      | 150,70                          |
| 22467     | 22467              | 0,00                      | 141,70                          |
| 22651     | 21449              | 9,48                      | 159,54                          |
| 22709     | 22709              | 0,00                      | 147,94                          |
| 22783     | 22435              | 3,66                      | 151,53                          |
| 22803     | 22435              | 9,74                      | 148,58                          |
| 25192     | 25192              | 0,00                      | 147,42                          |
| 25688     | 25688              | 0,00                      | 150,88                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednisolon Hydrogensuccinat</b>                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20838-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisolon Hemisuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe      | Typ A | Typ B | Typ C |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Prednisolon Hydrogensuccinat | 3     | 2     | 10    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Hydrocortisonhydrogensuccinat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Methylprednisolonhydrogensuccinat       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednisolonacetat                       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonpivalat                      | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Estriol  | 80,13                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Prednisolon Hydrogensuccinat | 2011003          | 25644     | 40       | 20201223*  |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 13D16-N11        | 20956     | 40       | 1509250    |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 14G29-B07-304733 | 22652     | 40       | 1701370    |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 14G29-B07-304733 | 22723     | 40       | 20140825   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 12A20-N11        | 20838     | 40       |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15C11-B05-344778 | 24058     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolon Hydrogensuccinat | 12A20-N11        | 1        |
| Caelo     | Prednisolon Hydrogensuccinat | 14G29-B07        | 1        |
| Caelo     | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15C11B05328275   | 1        |
| Caelo     | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15C11-B05-305533 | 1        |
| Caelo     | Prednisolon Hydrogensuccinat | 19081502         | 1        |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 12L14-N04        | 1        |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 14G29-B07-304733 | 1        |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15c11-B05338297  | 1        |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15C11-B05-338297 | 2        |
| Fagron    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 15C11-B05-344778 | 5        |
| Phönix    | Prednisolon Hydrogensuccinat | 13H24-N04        | 1        |

- 222 146 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon Hydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 16              | 0              | 222 146         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20956     | 20956              | 0,00                      | 82,38                           |
| 22652     | 22652              | 0,00                      | 80,13                           |
| 22723     | 22652              | 3,19                      | 81,77                           |
| 25644     | 25644              | 0,00                      | 82,93                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednisolonacetat</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20089-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prednisolonacetat       | 9     | 12    | 403   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                              | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cyproteronacetat             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolon            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Norethisteronacetat          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednicarbat                 | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon                  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon Hydrogensuccinat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonpivalat           | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Prednison                    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 08](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednison            | 73,72                  | 50,42                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Ephedrinhydrochlorid | >50                    | 146,64                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12091814         | 20784     | 80       | 20120416           |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324502         | 20877     | 40       | 20121112           |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262605         | 21448     | 60       | 20130923           |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262605         | 21450     | 60       | 20130923           |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262605         | 21450SI   | 47       | 20130923           |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1306040          | 21096     | 40       | 20130812           |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1209028-03       | 21530     | 60       | AR-15-FG-010480-01 |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1512020          | 22297     | 45       | 20160119*          |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1512020          | 22297SI   | 44       | 20160119*          |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2010016          | 25525     | 40       | 20210104*          |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2010016          | 25525SI   | 40       | 20210104*          |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 12H14-N07        | 20795     | 40       | 20120829           |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 12H14-N07        | 20795SI   | 49       | 20120829           |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-345785 | 24587     | 40       | 20151014           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 685 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 446 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1038 Spektren von 26 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolonacetat | 180673           | 24534                | 40       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950         | 25215                | 40       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 22001230         | 26129                | 30       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1607010          | 22710                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041          | 23142                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009          | 24133                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1903031          | 24636                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014          | 24960                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2201028          | 25954                | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2309013          | 27008                | 30       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 21K18-B05-220957 | 26169                | 40       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 23G05-B13-228543 | 26916                | 40       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262605         | 21448SI <sup>†</sup> | 44       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 180673           | 24534SI              | 80       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950         | 25215SI              | 40       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 22001230         | 26129SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1607010          | 22710SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041          | 23142SI              | 24       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009          | 24133SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1903031          | 24636SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014          | 24960SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2201028          | 25954SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2309013          | 27008SI              | 40       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-345785 | 24587SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 21K18-B05-220957 | 26169SI              | 30       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 23G05-B13-228543 | 26916SI              | 40       |

- 173 205 Spektren aus insgesamt 3453 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3393 Spektren von 982 *Apo-Ident*-Kunden aus 418 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 402 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



| Lieferant                 | Substanz          | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------------|------------------|----------|
|                           | Prednisolonacetat | 15398303         | 1        |
|                           | Prednisolonacetat | 17086101         | 1        |
|                           | Prednisolonacetat | 21001844008      | 2        |
|                           | Prednisolonacetat | 21001844012      | 5        |
|                           | Prednisolonacetat | 22001230001      | 2        |
|                           | Prednisolonacetat | 22001230002      | 2        |
|                           | Prednisolonacetat | 22001230003      | 1        |
|                           | Prednisolonacetat | 22001230004      | 2        |
|                           | Prednisolonacetat | 22001230005      | 4        |
|                           | Prednisolonacetat | 2201028-01       | 5        |
|                           | Prednisolonacetat | 2201028-02       | 3        |
| A.H. 23.05.13 ek: 5,40EUR | Prednisolonacetat | 13A07-N07        | 1        |
| A.H.D.                    | Prednisolonacetat | 14175514         | 1        |
| AEP                       | Prednisolonacetat | 20001950003      | 2        |
| AHD 06.03.15              | Prednisolonacetat | 14175508         | 1        |
| AHD 23.10.14 EK17,24      | Prednisolonacetat | 13262601         | 1        |
| AHD/Euro                  | Prednisolonacetat | 1805009-001      | 1        |
| AHD                       | Prednisolonacetat | 1903031-01       | 1        |
| Alliance Healthcare       | Prednisolonacetat | 12091807         | 1        |
| Alliance Healthcare       | Prednisolonacetat | 2010016-01       | 3        |
| Alliance                  | Prednisolonacetat | 1209028-02       | 2        |
| Alliance                  | Prednisolonacetat | K07A20190507     | 1        |
| AllianceHealthcare        | Prednisolonacetat | 15055201         | 1        |
| Allianz Healthcare        | Prednisolonacetat | 18067310         | 1        |
| ANZAG                     | Prednisolonacetat | 12091802         | 2        |
| Anzag                     | Prednisolonacetat | 13A07N07         | 1        |
| Anzag                     | Prednisolonacetat | 16246812         | 1        |
| Anzag                     | Prednisolonacetat | 192969005        | 1        |
| apo-ident/Noweda          | Prednisolonacetat | 2010016-01       | 1        |
| apo-ident/Phoenix         | Prednisolonacetat | 190272002        | 1        |
| apo-ident                 | Prednisolonacetat | 1512020-01       | 1        |
| apo-ident                 | Prednisolonacetat | 1805009-02       | 1        |
| apomix                    | Prednisolonacetat | 16246804         | 1        |
| Avik Pharmaceutical ...   | Prednisolonacetat | 19C28-B02-361964 | 1        |
| Beiersdorf AG             | Prednisolonacetat | 15055201         | 1        |
| Beiersdorf AG             | Prednisolonacetat | 15398302         | 1        |
| Bombastus                 | Prednisolonacetat | 17185601         | 1        |
| Bombastus                 | Prednisolonacetat | 2255             | 1        |
| cae                       | Prednisolonacetat | 21001844004      | 1        |
| Caeasar/Loretz,Fa.Gehe    | Prednisolonacetat | 14380910         | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016  | Prednisolonacetat | 14175509         | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016  | Prednisolonacetat | 14380901         | 1        |
| Caeleo/ Kehr              | Prednisolonacetat | 21001844002      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat |                  | 5        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 11080403         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 11158002         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 11158003         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 11L21-N03        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12001844003      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 1209028-02       | 2        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091802         | 6        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091803         | 3        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091804         | 8        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091806         | 3        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091807         | 5        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091808         | 5        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091810         | 2        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091813         | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091814         | 7        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 12091815         | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324502         | 13       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324503         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324504         | 6        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324505         | 16       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324506         | 11       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324508         | 9        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324509         | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12324514         | 5        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1234506          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 12L05-N01        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1306040-01       | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1306040-02       | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13121715         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262601         | 17       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262602         | 8        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262603         | 8        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262605         | 13       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262606         | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13262609         | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 13343112         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1406014-01       | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1406014-02       | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14175508         | 16       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14175509         | 9        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14175512         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14175513         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14175514         | 7        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380302         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380901         | 19       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380902         | 14       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380903         | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380904         | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380905         | 21       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380909         | 14       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 14380910         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1475509          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1480905          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15055201         | 9        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15055202         | 16       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15055203         | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15055206         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 151202001        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1512020-01       | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1523-B04-336299  | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15298401         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15344002         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15396304         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398302         | 14       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398303         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398304         | 8        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398306         | 6        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398307         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398401         | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398402         | 15       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398407         | 10       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15398408         | 11       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15B03B05302564   | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302564 | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16/AKD2          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 160701001        | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge               | Spektren |
|-----------|-------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1607010-01           | 6        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1616I-02106          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 162446808            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 162468               | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246801             | 17       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246802             | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246803             | 20       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246803-14317/1     | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246803-70317/1     | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246804             | 14       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246805             | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246806             | 15       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246807             | 18       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246808             | 15       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246809             | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246811             | 8        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16246812             | 11       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1624801              | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1624806              | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 16248808             | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 165246802            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 170104-01            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 170104101            | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1701041-01           | 5        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1701041-02           | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17041802             | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086101             | 25       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 170861015494         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086102             | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086103             | 18       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086103/1110917     | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086104             | 26       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086105             | 26       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17086106             | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17185601             | 30       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 171856010            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17185602             | 29       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17185603             | 30       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17185604             | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 17401041-02          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1786103              | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18004401             | 28       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18004402             | 22       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18004403             | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18004903             | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1805009              | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 180500901            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1805009-01           | 6        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1805009-02           | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 180500903            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1805009-03           | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067301             | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067302             | 24       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 180673025724         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067303             | 28       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067307             | 38       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067308             | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067309             | 36       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067309P-190226-2   | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067309-P20180115Ma | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067310            | 30       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067313            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067314            | 30       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067314P-191022-8  | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067316            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067317            | 21       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067320            | 48       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067323            | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067324            | 28       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067324-B04        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18067325            | 6        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 18398303            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1867309             | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1867314             | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 19010303            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1903031-01          | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1911014-01          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 1911014-02          | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 19269004            | 2        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 192969003           | 32       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 192969004           | 35       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 192969004P-200220-2 | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 192969005           | 38       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 19J08-F02-365546    | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 19J0B-F02-366051    | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2000019500002       | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950001         | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 200019500010        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950002         | 18       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950003         | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20001950004         | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2000195001          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 200019550002        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 200034843003        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20003817016         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20003843001         | 31       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20003843003         | 43       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2000384300301972024 | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20003843004         | 17       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 200038443001        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 200038443003        | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 20160727Ma1         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844001         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844002         | 20       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844003         | 19       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844004         | 14       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844006         | 12       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844006/221228  | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844007         | 11       |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844008         | 7        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844010         | 3        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844012         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21001844013         | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2100184402          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2100184404          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 2101844002          | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 21071808            | 1        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 22001230001         | 4        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 22001230002         | 5        |
| Caelo     | Prednisolonacetat | 22001230003         | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz          | Charge            | Spektren |
|---------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 22001230004       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 23051812          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 26011905          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 27051301          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 313I-02106        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 32304             | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 32304015          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 4313A-02106       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 5031511           | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 5398304           | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 6021306           | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 717Q-02106        | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 8067320           | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 80673201          | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | 8699              | 1        |
| Caelo                     | Prednisolonacetat | F02-3660501       | 1        |
| Caerol/Noweda             | Prednisolonacetat | 16246802          | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844006       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 18067310          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 17185603          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20001950003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 21001844008       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 192969003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 192969003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 17086105          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 17185601          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Prednisolonacetat | 21001844003       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20001950001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843004       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 21000607004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Prednisolonacetat | 192969005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 18067320          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 192969005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolonacetat | 18067324          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolonacetat | 192969003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolonacetat | 21001844002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolonacetat | 21001844007       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20001950004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 22001230001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 18067320          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 192969004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Prednisolonacetat | 192969004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 18067320          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20C06-F02-3700407 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | F12-3742909       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Prednisolonacetat | 192969005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 22001230001       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 1911014-02        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 192969005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20001950004       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 20003843003       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 21001844003       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 21001844008       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 22001230001       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolonacetat | 22001230002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 17185603          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz          | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 180667317   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067303    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067307    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067309    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067310    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067314    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067317    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067320    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067323    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067324    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 18067325    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 1903031-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 192969002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 192969003   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 192969004   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 192969005   | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20001950001 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20001950002 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20001950003 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20001950004 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20001950005 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20003843001 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20003843002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20003843003 | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 20003843004 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 2001950002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844002 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844003 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844004 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 21001844010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 22001230001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 22001230003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolonacetat | 22001230004 | 1        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Prednisolonacetat | 18067317    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Prednisolonacetat | 18067320    | 1        |
| Caesar / Ebert & Jacobi   | Prednisolonacetat | 17185603    | 1        |
| Caesar Loretz             | Prednisolonacetat | 192969005   | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH,P. . . | Prednisolonacetat | 17086103    | 2        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Prednisolonacetat | 15396408    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH        | Prednisolonacetat | 18067324    | 1        |
| Caesar&loretz,AHC,29. . . | Prednisolonacetat | 15398306    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoeni. . . | Prednisolonacetat |             | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Prednisolonacetat | 13262606    | 1        |
| Caesar&loretz,Phoenix     | Prednisolonacetat | 14175513    | 1        |
| Caesar&Loretz,Phönix. . . | Prednisolonacetat | 15398302    | 1        |
| caesar&loretz,Phönix      | Prednisolonacetat | 15055202    | 2        |
| caesar&loretz             | Prednisolonacetat | 14380909    | 1        |
| Caesar&Loretz             | Prednisolonacetat | 18067320    | 1        |
| Caesar&LoretzGmbH,11. . . | Prednisolonacetat | 16246803    | 1        |
| Cealo/Gehe                | Prednisolonacetat | 20001950002 | 1        |
| Cealo                     | Prednisolonacetat | 14175513    | 1        |
| cealo                     | Prednisolonacetat | 18067303    | 1        |
| Cealo                     | Prednisolonacetat | 19296004    | 1        |
| Cealo                     | Prednisolonacetat | 192969005   | 1        |
| Cealo                     | Prednisolonacetat | 20001950001 | 1        |
| Cealo                     | Prednisolonacetat | 21001844004 | 1        |
| Ceasar & Loretz GmbH. . . | Prednisolonacetat | 18067303    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>   | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| Delta            | Prednisolonacetat | 17086103      | 1               |
| Delta            | Prednisolonacetat | 17185602      | 1               |
| Delta            | Prednisolonacetat | 18067314      | 1               |
| Ebert & Jacobi   | Prednisolonacetat | 15398307      | 1               |
| EuRho / Fiebig   | Prednisolonacetat | 1903031-01    | 1               |
| EuRho / Gehe     | Prednisolonacetat | 1903031-01    | 1               |
| EuRho/Gehe       | Prednisolonacetat | 1805009-03    | 1               |
| EuRho/Noweda     | Prednisolonacetat | 18004401      | 1               |
| EuRho/Phönix     | Prednisolonacetat | 1805009-03    | 1               |
| EuRho/Phönix     | Prednisolonacetat | 1903031-01    | 1               |
| Eurho/Phönix     | Prednisolonacetat | 201001601     | 1               |
| EuRho/Phönix     | Prednisolonacetat | 2010016-01    | 1               |
| Eurho/Sanacorp   | Prednisolonacetat | 1805009-01    | 2               |
| EuRho/Sanacorp   | Prednisolonacetat | 1903031-01    | 3               |
| EuRho/Sanacorp   | Prednisolonacetat | 1911014-01    | 2               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1306040-03    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1406014-02    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1512020-01    | 1               |
| Eurho            | Prednisolonacetat | 1701041-01    | 2               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1701041-01    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 170104102     | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1701041-02    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1805009-01    | 2               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1805009-02    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1911014-01    | 3               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 1911014-02    | 1               |
| EuRho            | Prednisolonacetat | 2010016-01    | 3               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat |               | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1/01041-01    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1108043-01    | 2               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1108043-02    | 13              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1203028-03    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1209028       | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1209028-01    | 3               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1209028-02    | 11              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1209028-03    | 2               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1305009-01    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1306040-01    | 22              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 130604002     | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1306040-02    | 14              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1306040-03    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1306040-1     | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 13262601      | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 13262606      | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1406012-02    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1406014-01    | 17              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1406014-02    | 13              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1407010-01    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 14406014-02   | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1460614-01    | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1501036       | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 150103601     | 3               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1501036-01    | 20              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 150103602     | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1501036-02    | 35              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 151202001     | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1512020-01    | 34              |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1607010       | 1               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 160701001     | 2               |
| Euro OTC         | Prednisolonacetat | 1607010-01    | 98              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz          | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------|---------------------|----------|
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1607010-10          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 161005PA            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 16246801            | 2        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 170104-02           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041             | 2        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 170104101           | 3        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041-01          | 50       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 170104102           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041-02          | 53       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1701041-03          | 8        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 170413PA/1607010-01 | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 17086101            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 18004403            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009             | 5        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009-01          | 57       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009-02          | 37       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1805009-03          | 14       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 18050099-01         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 180509-01           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 180509-03           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 18067302            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 18067320            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1903031             | 6        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 190303101           | 4        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1903031-01          | 90       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 190303102           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1903031-02          | 27       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014             | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 191101401           | 3        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014-01          | 104      |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 191101402           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014-02          | 42       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 1911014-03          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 191104-01           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 191104-02           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 19111014            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2(1903031-01)       | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 200540              | 2        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2010010-01          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 201001601           | 3        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2010016-01          | 88       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 20-10016-01         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2201028             | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2201028-01          | 34       |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 220128-01           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 221028-01           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2215I-02106         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2413Q02106          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2507212106          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2517Q-02106         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2714U-02106         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 289295              | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 2918E-02106         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 5012I-02106         | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 514U2106            | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 711212106           | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | 911014-021          | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | K07A20140304M       | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | K07A20170803M       | 1        |
| Euro OTC  | Prednisolonacetat | K07A20190507        | 7        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz          | Charge            | Spektren |
|---------------|-------------------|-------------------|----------|
| Euro OTC      | Prednisolonacetat | K07D20161003M     | 1        |
| Euro OTC      | Prednisolonacetat | P161              | 1        |
| Euro/ Gehe    | Prednisolonacetat | 1911014-02        | 1        |
| EUro/AHD      | Prednisolonacetat | 1306040-01        | 1        |
| EUro/AHD      | Prednisolonacetat | 1306040-02        | 1        |
| Euro/Phönix   | Prednisolonacetat | 1805009-02        | 1        |
| Euro/Sana     | Prednisolonacetat | 1805009-01        | 1        |
| Euro/Sanacorp | Prednisolonacetat | 1805009-02        | 1        |
| Euro/Sanacorp | Prednisolonacetat | 1911014-01        | 2        |
| Euro/Sanacorp | Prednisolonacetat | 20J01-F12-374299  | 1        |
| EuRoh/ Gehe   | Prednisolonacetat | 18004402          | 1        |
| Euroo/Gehe    | Prednisolonacetat | 1501036-02        | 1        |
| Fagro/Noweda  | Prednisolonacetat | 15I23-B04-345785  | 2        |
| fagro         | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302564  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat |                   | 3        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 113Q-02106        | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 115B03-B05-308582 | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 11A31-N03         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 11I09N-08         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 11I09-N08         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12324502          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12C19-N03         | 4        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12C19-N03         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12G25-N05         | 5        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12h14-n07         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12H14-N07         | 4        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12H14-N07         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12J10/N05         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12J10-N05         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12k20-b04293971   | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12L05-N01         | 5        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12L11-B04-286905  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12L11-B40         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12L11-B40-286905  | 13       |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 12L11-B40-286915  | 2        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13262605          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13a07n07          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13A07-N07         | 7        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13D03-N06         | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13K20-B04-289494  | 2        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13K20-B04-289495  | 3        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13K20-B04-293970  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 13K20-B04-293971  | 3        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14380909          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14D04-B03-299294  | 4        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14D04B03299295    | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14G30-B13         | 2        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14G30-B13-299293  | 5        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 14G30-B13-302562  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-334668  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-334688  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-334702  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-336299  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-341793  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15/23-B04-345785  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15055201          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 1523-B04          | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 1523-b04-345785   | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15-23-B04-346700  | 1        |
| Fagron        | Prednisolonacetat | 15398401          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz          | Charge             | Spektren |
|-----------|-------------------|--------------------|----------|
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15803-B05          | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03_B05_302564   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05          | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15b03-b05-302564   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03B05302564     | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302564   | 17       |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302566   | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-308574   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-308582   | 7        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302564   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15F29-B07-317179   | 4        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15F29-B07-321001   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15F29-B07-323268   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04          | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-327929   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-331154   | 8        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-334688   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-334702   | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15i23-b04-336299   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-336299   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-340335   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-341793   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-345785   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-346700   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 1512351-b04-336299 | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15123-B04-324088   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15123-B04-327929   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15123-B04-341793   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 15123-B4-334688    | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 1607010-01         | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 17189601           | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 1805009-01         | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 180713a            | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 1911014-01         | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 19C28-B02-361965   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 19J08              | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 19J08-F02          | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 19J08-F02-365546   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 19J08-F02-366051   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 200540-0013        | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20C06-F02          | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20C06-F02-370047   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20C06-F02-370049   | 4        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20J01-F12-374299   | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20J01-F12-374300   | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20J01-F12-374302   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 20J02-F12          | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 21K18-B05-220957   | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 5444               | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | 6082013D           | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | F12-3742909        | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | F12-374299         | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | F12-3743000        | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | K07A20130903M      | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | K07D20150105M      | 2        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | K07D20150503M      | 3        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | pa/m/013/19        | 1        |
| Fagron    | Prednisolonacetat | PA/M/016/19        | 1        |
| Fargo     | Prednisolonacetat | 12025-N05          | 1        |
| Fargon    | Prednisolonacetat | 13A07-N07          | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz          | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Fiebig                  | Prednisolonacetat | 1501036-01       | 1        |
| Fiebig                  | Prednisolonacetat | 18067303         | 1        |
| Fiebig                  | Prednisolonacetat | 18067307         | 1        |
| Fiebig                  | Prednisolonacetat | 18067317         | 1        |
| Finteler Apotheke       | Prednisolonacetat | 16246812         | 1        |
| Finteler Apotheke       | Prednisolonacetat | 17086103         | 1        |
| Fragron                 | Prednisolonacetat | K07A20131101M    | 1        |
| Gehe / EuRho            | Prednisolonacetat | 1911014-02       | 1        |
| GEHE 03.07.2014         | Prednisolonacetat | 13262605         | 1        |
| Gehe amax               | Prednisolonacetat | 17086101         | 2        |
| Gehe amax               | Prednisolonacetat | 1911014-01       | 1        |
| Gehe/Apo-Ident          | Prednisolonacetat | 1701041-02       | 2        |
| Gehe/EuRho 10.09.2021   | Prednisolonacetat | 2010016-01       | 2        |
| Gehe/EuRo               | Prednisolonacetat | 1701041-02       | 1        |
| Gehe/EuRoh              | Prednisolonacetat | 191101402        | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1209028-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1209028-02       | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 12H14-N07        | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 13262609         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1406014-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1501036-02       | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1512020-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 15B03-B05-302566 | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 15I23-B04-327929 | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 160701001        | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1607010-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 16246803         | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 16246806         | 2        |
| GEHE                    | Prednisolonacetat | 16246807         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 16246812         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1701041-01       | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1701041-02       | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 17185601         | 1        |
| GEHE                    | Prednisolonacetat | 17185601         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 17185602         | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1805009-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1805009-03       | 1        |
| GEHE                    | Prednisolonacetat | 18067302         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 18067303         | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 18067309         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 18067310         | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 18067314         | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1903031-01       | 1        |
| GEHE                    | Prednisolonacetat | 1903031-01       | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 1911014-01       | 2        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 192969004        | 1        |
| Gehe                    | Prednisolonacetat | 2010016-01       | 2        |
| Hanan/Phoenix           | Prednisolonacetat | K07A20180303M    | 1        |
| Henan / Gehe            | Prednisolonacetat | 20001950002      | 2        |
| Henan Lihua Pharm/AHD   | Prednisolonacetat | 18067310         | 1        |
| Henan Lihua Pharmace... | Prednisolonacetat | 14G30-B13        | 1        |
| Henan Lihua Pharmace... | Prednisolonacetat | 1903031-01       | 1        |
| Henan Lihua Pharmace... | Prednisolonacetat | 2010016-01       | 1        |
| Henan Lihua/Phönix      | Prednisolonacetat | 1911014-02       | 1        |
| Henan Lihus Pharm. C... | Prednisolonacetat | 1903031-0        | 1        |
| Henan Lihus Pharm. C... | Prednisolonacetat | 1911014-02       | 1        |
| Henan LP / Gehe         | Prednisolonacetat | 192969005        | 1        |
| Henan/Alliance          | Prednisolonacetat | 18067314         | 1        |
| Henan/Noweda            | Prednisolonacetat | K07A20170803M    | 1        |
| Henan/Noweda            | Prednisolonacetat | K07A20190507     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz          | Charge            | Spektren |
|-------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Henan/Phoenix           | Prednisolonacetat | K07A20180603M     | 2        |
| Kehr                    | Prednisolonacetat | 1406014-01        | 1        |
| L30                     | Prednisolonacetat | 18004402          | 1        |
| L30                     | Prednisolonacetat | 18067303          | 1        |
| Lihua Pharm             | Prednisolonacetat | K07A20140302M     | 1        |
| Lihua Pharma            | Prednisolonacetat | 1406014-01        | 1        |
| Max Jenne/Euro          | Prednisolonacetat | 1911014-01        | 1        |
| Nachprüfung             | Prednisolonacetat | 1019I-02106       | 1        |
| Nachprüfung             | Prednisolonacetat | 2082019-2         | 1        |
| NMoweda                 | Prednisolonacetat | 2201028-01        | 1        |
| Noweda 18.05.2015       | Prednisolonacetat | 14D04-B03-299294  | 1        |
| Noweda Taucha           | Prednisolonacetat | 190303101         | 1        |
| Noweda/EuRo             | Prednisolonacetat | 1607010-01        | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1209028-01        | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 12324506          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 12L11-B40-286905  | 1        |
| noweda                  | Prednisolonacetat | 14175513          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 15055202          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1523-B04-334688   | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 15398303          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1701041-02        | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 17010410203707556 | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 17185602          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1805009-01        | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 18067302          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 18067325          | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1903031-01        | 2        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1903301_01        | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 191101401         | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1911014-01        | 5        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 1911014-02        | 3        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 192969003         | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 19J08-F02-366051  | 1        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | 2010016-01        | 2        |
| Noweda                  | Prednisolonacetat | K07D20150105M     | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 12L11-B40-286905  | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 14380905          | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 17185601          | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 17185602          | 2        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 18067310          | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 18067314          | 2        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 1911014-01        | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 1911014-02        | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 192969004         | 2        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 20001950001       | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 20003843003       | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 200540            | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 2010016-01        | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 2010016-1         | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 21001844002       | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 22001230003       | 1        |
| Phoenix                 | Prednisolonacetat | 3369              | 1        |
| Phönix 09.05.2019       | Prednisolonacetat | 1805009-02        | 1        |
| Phönix 23.08.2019       | Prednisolonacetat | 18067320          | 1        |
| Phönix Gotha            | Prednisolonacetat | 18067310          | 1        |
| Phönix Gotha            | Prednisolonacetat | 18067314          | 1        |
| Phönix W.E:17.03.18 ... | Prednisolonacetat | 17185601          | 1        |
| Phönix, Avik Pharmac... | Prednisolonacetat | 19J08-F02-365543  | 1        |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 11158008          | 1        |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 1209028-02        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b>   | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 12324506          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 13262605          | 2               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 14380902          | 2               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 14380910          | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 1438910           | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 1512020-01        | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 15398303          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 15398303          | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 15398402          | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 16246803          | 3               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 16246804          | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 16246806          | 1               |
| phönix                  | Prednisolonacetat | 16246807          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 17185602          | 2               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 17185603          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 1805009-01        | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 18067303          | 3               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 18067317          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 18067320          | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 1903031-01        | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 192969004         | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 192969005         | 2               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 20001950001       | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 20003843003       | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 2001950001        | 1               |
| Phönix                  | Prednisolonacetat | 21001844002       | 2               |
| Phönix_28.11.2018       | Prednisolonacetat | 1805009-01        | 2               |
| PhönixWE:10.02.2017 ... | Prednisolonacetat | 16246806          | 1               |
| Post Apotheke           | Prednisolonacetat | 18067301          | 1               |
| Röntgen                 | Prednisolonacetat | 1911014-02        | 1               |
| Röntgen                 | Prednisolonacetat | 192969004         | 1               |
| Sana                    | Prednisolonacetat | 15L23B04345785    | 1               |
| Sanacorp 07.06.2019 ... | Prednisolonacetat | 18067307          | 1               |
| Sanacorp 14.03.2017 ... | Prednisolonacetat | 16246802          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 12091808          | 1               |
| sanacorp                | Prednisolonacetat | 14380909          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 15055206          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 15398408          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 15123-B04-334688  | 2               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 15123-B04-341793  | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 17086104          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 17185601          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 17185602          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 17185603          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 18067303          | 2               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 18067307          | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 18067309          | 2               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 19003031-01       | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 1911014-01        | 1               |
| sanacorp                | Prednisolonacetat | 19J08-F02-365542  | 1               |
| sanacorp                | Prednisolonacetat | 200607            | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 20J01-F12-3743000 | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | 21001844012       | 1               |
| Sanacorp                | Prednisolonacetat | K07A20200902      | 1               |
| Sanofi / Gehe           | Prednisolonacetat | 16246801          | 1               |
| Spangro 08.05.2018      | Prednisolonacetat | 17185601          | 1               |
| Spangro 30.5.14         | Prednisolonacetat | 13262606          | 1               |
| Symbiotica Spec./Phönix | Prednisolonacetat | 1306040-02        | 1               |
| Symbiotika/Anzag        | Prednisolonacetat | 1306040-01        | 1               |
| VDL;7,15EUR, 21:06:14   | Prednisolonacetat | 13262602          | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz          | Charge   | Spektren |
|---------------|-------------------|----------|----------|
| Wolf-Apotheke | Prednisolonacetat | 14380911 | 1        |

- 218 769 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 903 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 685             | 0              | 148 446         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1038            | 0              | 173 205         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3382            | 11             | 218 769         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1241 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4220 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,6758 % (> 99,5874 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20784     | 22297              | 8,81                      | 86,28                           |
| 20795     | 22297              | 9,65                      | 79,02                           |
| 20877     | 22297              | 10,76                     | 84,47                           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 21096            | 21530                          | 6,04                                 | 80,69                                      |
| 21448            | 22297                          | 7,35                                 | 82,61                                      |
| 21450            | 22297                          | 7,26                                 | 81,40                                      |
| 21530            | 21530                          | 0,00                                 | 78,53                                      |
| 22297            | 22297                          | 0,00                                 | 83,55                                      |
| 24587            | 22297                          | 14,28                                | 77,01                                      |
| 25525            | 25525                          | 0,00                                 | 79,22                                      |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium</b>                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20212-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas; Prednisolonum natrii phosphoricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe                 | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------------|-------|-------|-------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 8     | 3     | 110   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                          | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Kaliumdihydrogenphosphat                 | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Methylprednisolonhydrogensuccinat        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon Hydrogensuccinat             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Riboflavinphosphat-Natrium               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 66,63                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

*Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 13304703         | 20923     | 40       | 20130904   |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 13304704         | 21412     | 60       | 1411052    |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 16174715         | 23271     | 40       | 20160930   |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 20002455003      | 25393     | 40       | 20200824   |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 20002455003      | 25393SI   | 40       | 20200824   |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 14E07-B06-295251 | 21571     | 60       | 20140623   |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 18D23-B08-351348 | 24293     | 40       | 1812421    |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04-363613 | 25375     | 40       | 20190828   |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 21E25-F03-378586 | 25912     | 40       | 2204384    |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 21E25-F03-378586 | 25912SI   | 30       | 2204384    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 701 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 181940           | 24905                | 40       |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179007      | 25987                | 40       |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 16I14-B03-328918 | 23270                | 40       |
| Caelo     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179007      | 25987SI              | 40       |
| Fagron    | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04-363613 | 25375SI <sup>†</sup> | 40       |

- 174043 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 279 Spektren von 113 *Apo-Ident*-Kunden aus 117 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 110 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                                                                                                                                                                                                                                               | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Alte Apotheke<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo<br>Caelo | Prednisolondihydrogenphos... | 21E25-F03-378592 | 5        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 21K16-B16-226142 | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 23001195003      | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 23001195004      | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27B09-318738  | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 14196602         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 15199602         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 15199603         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 16174701         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 16174702         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 16174706         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 16174710         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 17077502         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 17077503         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 17077508         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18024602         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18024604         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194001         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194002         | 6        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194003         | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194006         | 9        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194007         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194010         | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 18194011         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 19129302         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 19129304         | 8        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 19129306         | 4        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 192754002        | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 19275402         | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 19275403         | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707001      | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707002      | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707003      | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707008      | 2        |
|                                                                                                                                                                                                                                                         | Prednisolondihydrogenphos... | 20002455002      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|---------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 20002455003      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 20003761001      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 20003761002      | 4        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 20003761003      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 2001707001       | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431001      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431002      | 2        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431003      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431006      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21001330002      | 2        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21001330003      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179002      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179003      | 2        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179004      | 3        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179007      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179008      | 1        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179009      | 3        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048001      | 2        |
| Caelo                     | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 19129302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 19275402         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 19129306         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 18194006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 19129302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 19129304         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 19275402         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 19275403         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 20002455002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 20003761002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 21003179008      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Prednisolondihydrogenphos... | 22000048003      | 2        |
| Caesar & Loretz/Gehe...   | Prednisolondihydrogenphos... | 20001707001      | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe      | Prednisolondihydrogenphos... | 18194001         | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 11C18-N11        | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 11K11-N11        | 2        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 12H30-N08        | 3        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 13/27-N01        | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 13A10-N04        | 3        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 13C26N06         | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 13H19N04         | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 13I27-N01        | 4        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14E07-B06-295251 | 4        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14E07-B06-295253 | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14G30-B09        | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14G30-B09-303012 | 7        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14g30-b09-303014 | 1        |
| Fagron                    | Prednisolondihydrogenphos... | 14G30-B09-303014 | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|---------------------|------------------------------|---------------------|----------|
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15f29-b11-309694    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15F29-B11-309694    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15J01-B02           | 4        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15J01-B02-312722    | 5        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15J01-B02-313610    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15J01-B02-317180    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27-B09           | 4        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15k27-b09-318738    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27-B09-318738    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27-B09-322162    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27-B09-322163    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27B09-326263     | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 15K27-B09-326263    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 16/14-B03-328169    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 16I14-B03           | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 16I14-B03-328169    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 16I14-B03-328918    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17/27-b03-342560    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17/27-B03-345405    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17B08-B05           | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17B08B05337466      | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17B08-B05-337466    | 4        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17B08-B05-340336    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I12-B03-354549    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03           | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-342560    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-344246    | 3        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-345405    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-348462    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-354549    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18B02-B04-352053    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18D23-B08-350207    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18D23-B08-351348    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18D23-B08-352211    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04           | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04-363611    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04-363613    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 19118D23-B08-350207 | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 21E25-F03-378585    | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 21E25-F03-378591    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | 21K16-B16-226142    | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | NU1356              | 1        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | PSP002/0816         | 2        |
| Fagron              | Prednisolondihydrogenphos... | PSP004/0117         | 1        |
| Gehe                | Prednisolondihydrogenphos... | 22002348005         | 1        |
| Newchem spa         | Prednisolondihydrogenphos... | 15J01-B02-313610    | 2        |
| Noweda              | Prednisolondihydrogenphos... | 22002348005         | 1        |
| Phoenix             | Prednisolondihydrogenphos... | 192754004           | 1        |
| Sanacorp            | Prednisolondihydrogenphos... | 19129304            | 1        |
| Sanacorp            | Prednisolondihydrogenphos... | 21000431002         | 1        |
| Sidonia             | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-342560    | 1        |
| Sidonia             | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-344246    | 1        |
| Sidonia             | Prednisolondihydrogenphos... | 17I27-B03-345405    | 6        |
| Symbiotica / Noweda | Prednisolondihydrogenphos... | 18K27-B04-3636101   | 1        |
| Symbiotica / Noweda | Prednisolondihydrogenphos... | B04-3636101         | 1        |

- 221 883 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 192 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren



Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 430             | 0              | 148 701         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 200             | 0              | 174 043         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 276             | 3              | 221 883         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6047 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,9247 % (> 97,8495 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20923     | 21412              | 17,17                     | 153,61                          |
| 21412     | 21412              | 0,00                      | 146,97                          |
| 21571     | 21412              | 21,03                     | 141,68                          |
| 23271     | 21412              | 14,95                     | 160,29                          |
| 24293     | 24293              | 0,00                      | 129,97                          |
| 25375     | 24293              | 78,10                     | 151,35                          |
| 25393     | 21412              | 13,98                     | 147,98                          |
| 25912     | 25912              | 0,00                      | 162,26                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prednison</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20002-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prednison               | 6     | 7     | 52    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednison* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Betamethason       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cholesterol        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methylprednisolon  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolon        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonacetat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prednisolonpivalat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 08](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat   | 69,92                  | –                              |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Prednisolonacetat    | >50                    | 37,12                          |
| Ephedrinhydrochlorid | >50                    | 137,13                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Prednison | 12232716         | 21408     | 60       | 20120829   |
| Caelo     | Prednison | 12232716         | 21409     | 60       | 20120829   |
| Caelo     | Prednison | 192455           | 24895     | 40       | 31102019*  |
| Euro OTC  | Prednison | 1401042-02       | 21616     | 60       | 1605276    |
| Euro OTC  | Prednison | 1604051          | 22557     | 40       | 20160523*  |
| Euro OTC  | Prednison | 1604051          | 22557SI   | 40       | 20160523*  |
| Fagron    | Prednison | 13C14-B40-289148 | 21573     | 60       | 20131223   |
| Fagron    | Prednison | 16J19-B02-328642 | 23227     | 40       | 20161221   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 689 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Prednison | 171665           | 23341     | 20       |
| Caelo     | Prednison | 17166504         | 23578     | 30       |
| Caelo     | Prednison | 21003706         | 25993     | 40       |
| Caelo     | Prednison | 23000981         | 26974     | 40       |
| Euro OTC  | Prednison | 1702008          | 23179     | 40       |
| Fagron    | Prednison | 22A14-B08-213641 | 26133     | 40       |
| Fagron    | Prednison | 23A04-B03-226162 | 26618     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prednison | 12232716         | 21408SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Prednison | 12232716         | 21409SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Prednison | 171665           | 23341SI              | 30       |
| Caelo     | Prednison | 17166504         | 23578SI              | 30       |
| Caelo     | Prednison | 192455           | 24895SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Prednison | 21003706         | 25993SI              | 40       |
| Caelo     | Prednison | 23000981         | 26974SI              | 40       |
| Euro OTC  | Prednison | 1702008          | 23179SI              | 29       |
| Fagron    | Prednison | 16J19-B02-328642 | 23227SI <sup>†</sup> | 30       |
| Fagron    | Prednison | 22A14-B08-213641 | 26133SI              | 40       |
| Fagron    | Prednison | 23A04-B03-226162 | 26618SI              | 40       |

- 173 554 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 96 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 53 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|----------|
|           | Prednison | 21003706007 | 1        |
| Caelo     | Prednison | 10037817    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 10037826    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 12177604    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 12232705    | 3        |
| Caelo     | Prednison | 12232712    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 12232713    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 12232714    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 13262302    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 13262304    | 3        |
| Caelo     | Prednison | 15218602    | 5        |
| Caelo     | Prednison | 15218606    | 5        |
| Caelo     | Prednison | 15218607    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 16277201    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 16277206    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 17166501    | 2        |
| Caelo     | Prednison | 17166502    | 4        |
| Caelo     | Prednison | 17166503    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 17166504    | 1        |
| Caelo     | Prednison | 17166507    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Prednison | 17166508         | 2        |
| Caelo                   | Prednison | 171666508        | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 18108003         | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 18108004         | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 19245501         | 2        |
| Caelo                   | Prednison | 204312107        | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 21000576001      | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 21003706003      | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 21003706005      | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 21003706007      | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 2114Q2107        | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 28021401         | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 28021403         | 1        |
| Caelo                   | Prednison | 5087             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Prednison | 18108004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Prednison | 17166508         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Prednison | 18108003         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Prednison | 18108004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Prednison | 20001277001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Prednison | 21003706006      | 1        |
| Euro OTC                | Prednison | 1401042-02       | 1        |
| Euro OTC                | Prednison | 150043-03        | 1        |
| Euro OTC                | Prednison | 1501043-01       | 2        |
| Euro OTC                | Prednison | 1501043-02       | 1        |
| Euro OTC                | Prednison | 1501043-03       | 5        |
| Euro OTC                | Prednison | 1604051-01       | 3        |
| Euro OTC                | Prednison | 1604501-01       | 1        |
| Euro OTC                | Prednison | 1702008-01       | 3        |
| Euro OTC                | Prednison | 172008-01        | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 12E02-N01        | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 12E02-N10        | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 13C13-N08        | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 15218608         | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 16H04-B04-334368 | 1        |
| Fagron                  | Prednison | 21021401         | 1        |
| Gehe                    | Prednison | 12232714         | 1        |
| Gehe                    | Prednison | 12L14-M03        | 1        |
| Gehe                    | Prednison | 13C13-N08        | 1        |
| Gehe                    | Prednison | 17166508         | 1        |
| Noweda                  | Prednison | 17166501         | 1        |
| Noweda                  | Prednison | 17166503         | 1        |
| Noweda                  | Prednison | 21003060027      | 1        |
| Phönix                  | Prednison | 11D08-N05        | 1        |
| sanacorp                | Prednison | 13262302         | 1        |
| Sanacorp                | Prednison | 16277206         | 1        |

- 222 066 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 255 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednison* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 689             | 0              | 173 554         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 94              | 2              | 222 066         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1292 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,9167 % (> 94,7917 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21408     | 22557              | 13,58                     | 121,48                          |
| 21409     | 22557              | 10,46                     | 120,59                          |
| 21573     | 21616              | 9,09                      | 121,91                          |
| 21616     | 21616              | 0,00                      | 118,06                          |
| 22557     | 22557              | 0,00                      | 116,75                          |
| 23227     | 24895              | 4,89                      | 115,98                          |
| 24895     | 24895              | 0,00                      | 116,10                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pregnenolon</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20721-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pregnenolon; Pregnenolonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pregnenolon             | 11    | 9     | 40    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|             | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------|--------------------------------------------------------|
| Cholesterol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Eugenol     | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Prednisolon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Prasteron | 71,83                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1204040-01 | 20721     | 40       | 1404311    |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1312007-01 | 21679     | 60       | 8985       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1602001    | 22375     | 45       | 20160208*  |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1612019    | 22979     | 40       | 20170131*  |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1908021          | 24849     | 40       | 20190913*  |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1908020          | 24932     | 40       | 20191018*  |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2006014          | 25325     | 40       | 20200803*  |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2104008          | 25685     | 50       | 20210510*  |
| Fagron    | Pregnenolon | 15B11-B07-310278 | 22355     | 45       | 9338       |
| Fagron    | Pregnenolon | 18L27-B02-357840 | 24704     | 40       | 20190220   |
| Fagron    | Pregnenolon | 22I19-B02        | 26445     | 40       | 20221201*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1606028 | 22706     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1709017 | 23696     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 1909013 | 24954     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2001037 | 25129     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2006015 | 25342     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2101012 | 25539     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2108003 | 25765     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2203003 | 26029     | 40       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2201037 | 26033     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2203003 | 26029SI   | 20       |
| Euro OTC  | Pregnenolon | 2201037 | 26033SI   | 20       |

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3458 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 223 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz    | Charge             | Spektren |
|----------------|-------------|--------------------|----------|
|                | Pregnenolon | 23D11-B02-226331   | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | A141215/46         | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | AP10L10-M01P       | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | AP1109007-01P      | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-150801(M)P   | 3        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-160801(M)P   | 2        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APc07-180201       | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-180201       | 2        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-180201(M)P   | 3        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APc07-180702(M)-1P | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-180702(M)-1P | 1        |
| Audor Pharma   | Pregnenolon | APC07-180702(M)-2P | 1        |
| bitte ergänzen | Pregnenolon |                    | 1        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1312007-01         | 1        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1402025-01         | 1        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1506002-01         | 10       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1602001-01         | 22       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1606028-01         | 29       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1612019-01         | 51       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 1908021-01         | 2        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2001037-01         | 23       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2001037-02         | 3        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2006015-01         | 5        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2006015-02         | 36       |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2101012-01         | 1        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2108003-01         | 1        |
| Euro OTC       | Pregnenolon | 2203003-01         | 2        |
| Fagron         | Pregnenolon | 14B18-B04-291917   | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 16L29-B02331611    | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 19E01-B01-364473   | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 19J25-F02          | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 19J25-F02-367245   | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 19L09-F01-372068   | 1        |
| Fagron         | Pregnenolon | 20I04-F04-374073   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|
| Fagron                  | Pregnenolon | F01-3720608 | 1        |
| Fagron                  | Pregnenolon | F02-3672405 | 1        |
| Fagron                  | Pregnenolon | F04-3784905 | 1        |
| gehe                    | Pregnenolon | Apc07160801 | 1        |
| Haihang Industry        | Pregnenolon | 20140329    | 1        |
| Koisser Pharma          | Pregnenolon | ZH-131001   | 1        |
| Koisser                 | Pregnenolon | ZH-130802   | 1        |
| KS Pharma               | Pregnenolon | ZH-111119   | 1        |
| NWM CHina               | Pregnenolon | PR150329    | 1        |
| NWM Shandong Northwe... | Pregnenolon | PRN151219   | 1        |

- 221 939 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 265 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pregnenolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 400             | 0              | 173 843         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 218             | 5              | 221 939         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 97,7578 % (> 96,4126 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20721     | 20721                  | 0,00                         | 91,96                              |
| 21679     | 21679                  | 0,00                         | 91,85                              |
| 22355     | 22355                  | 0,00                         | 97,35                              |
| 22375     | 22375                  | 0,00                         | 92,17                              |
| 22979     | 22979                  | 0,00                         | 93,25                              |
| 24704     | 26445                  | 7,26                         | 96,20                              |
| 24849     | 24849                  | 0,00                         | 92,53                              |
| 24932     | 24932                  | 0,00                         | 96,37                              |
| 25325     | 25325                  | 0,00                         | 96,20                              |
| 25685     | 25685                  | 0,00                         | 97,65                              |
| 26445     | 26445                  | 0,00                         | 95,06                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Prilocainhydrochlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21048-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum; Prilocainum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prilocainhydrochlorid   | 4     | 2     | 20    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bupivacainhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cinchocainhydrochlorid          | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Lidocain                        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybuprocainhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Procainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Amfetaminsulfat | 77,94                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Prilocainhydrochlorid | 15230305         | 21926     | 60       | 20150723           |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 13I02-N03        | 21048     | 40       | 1403257            |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 13I02-N03        | 21050     | 40       | 20130918           |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 14H13-B03-297591 | 21800     | 60       | AR-15-FG-016323-01 |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 23A13-B01-225390 | 26612     | 40       | 20230208           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Prilocainhydrochlorid | 15390101         | 23250                | 40       |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 20B25-F04-369313 | 25484                | 40       |
| Fagron    | Prilocainhydrochlorid | 23A13-B01-225390 | 26612SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 35 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------------|-----------------------|------------------|----------|
|                 | Prilocainhydrochlorid | 21G10-B21-213674 | 1        |
| Caelo           | Prilocainhydrochlorid | 14A03-B34-290281 | 1        |
| Caelo           | Prilocainhydrochlorid | 15230304         | 1        |
| Caelo           | Prilocainhydrochlorid | 15230305         | 1        |
| Caelo           | Prilocainhydrochlorid | 15390101         | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid |                  | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 13I032-N03       | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 14H13-B03-297591 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 14H13-B03-297593 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15E15-B04-307730 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15L21-B02_332956 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15L21-B02-319234 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15L21-B02325756  | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15L21-B02332956  | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 15L21-B02-332956 | 2        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 17H02-B05-340539 | 3        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 17H02-B05-348769 | 5        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 17Ho2Bo5348769   | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 18B22-B04-356468 | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 21F07-B14        | 1        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 21G10-B21-213674 | 3        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | F04-3766906      | 3        |
| Fagron          | Prilocainhydrochlorid | 17H02-B05        | 1        |
| GEHE 02.05.2013 | Prilocainhydrochlorid |                  | 1        |

- 222 127 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 286 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prilocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 35              | 0              | 222 127         |



Die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 82,8571 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21048     | 21048              | 0,00                      | 100,56                          |
| 21050     | 21048              | 3,48                      | 101,27                          |
| 21800     | 21800              | 0,00                      | 103,96                          |
| 21926     | 21800              | 4,61                      | 100,83                          |
| 26612     | 21048              | 11,16                     | 103,62                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Procainhydrochlorid</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20042-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Procaini hydrochloridum; Procainum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Procainhydrochlorid     | 8     | 6     | 84    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Benzocain                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cinchocainhydrochlorid            | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Clindamycinhydrochlorid           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cocainhydrochlorid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Ephedrinhydrochlorid              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Hydrochlorothiazid                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybuprocainhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Scopolaminhydrobromid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sotalolhydrochlorid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracain                         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 148,08                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 13109906         | 21785     | 60       | AR-15-FG-008935-01 |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 15006906         | 22247     | 60       | 20150209           |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 19000709003      | 25436     | 40       | 20200120           |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 23000279004      | 26742     | 40       | 20230306           |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 23000279004      | 26742SI   | 20       | 20230306           |
| Euro OTC  | Procainhydrochlorid | 1601014          | 22306     | 60       | 20160203*          |
| Euro OTC  | Procainhydrochlorid | 2210004          | 26442     | 40       | 20221116*          |
| Fagron    | Procainhydrochlorid | 13F12-B40-301798 | 22260     | 60       | 20141210           |
| Fagron    | Procainhydrochlorid | 15J27-B10-322937 | 23379     | 40       | 20151113           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 161378           | 22624     | 40       |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 171675           | 23634     | 40       |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 182764           | 24393     | 40       |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 190440           | 24526     | 40       |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 21003774005      | 26307     | 40       |
| Fagron    | Procainhydrochlorid | 22K02-B01-226161 | 26552     | 40       |
| Caelo     | Procainhydrochlorid | 21003774005      | 26307SI   | 20       |
| Fagron    | Procainhydrochlorid | 22K02-B01-226161 | 26552SI   | 20       |

- 173 963 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 196 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 84 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz            | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------------|------------------|----------|
|                           | Procainhydrochlorid | 21003774005      | 1        |
|                           | Procainhydrochlorid | 23000279004      | 1        |
|                           | Procainhydrochlorid | 3000279004       | 1        |
| Alliance Health 09.0. . . | Procainhydrochlorid | 1104012-05       | 1        |
| Anzag                     | Procainhydrochlorid | 60998058         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 10159721         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 10159723         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 10159729         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370203         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370204         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370206         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370215         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370216         | 2        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 11370219         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 12177801         | 5        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13/09-N08        | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13109905         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13109906         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13109908         | 2        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13109915         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13109916         | 2        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 131099903        | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13130-N06        | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 13F12-B40-302510 | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 14164408         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 14164409         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 14164413         | 1        |
| Caelo                     | Procainhydrochlorid | 15006902         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz            | Charge      | Spektren |
|--------------------------|---------------------|-------------|----------|
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 15006906    | 3        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 15006909    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 15006912    | 4        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 15006913    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 1601014-02  | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 16137812    | 5        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 16173906    | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 17167504    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 17167505    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 17167506    | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 17343306    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 17343311    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 18041806    | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 18276407    | 4        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 19000709001 | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 19000709003 | 9        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 19044008    | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 192848001   | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 192848002   | 7        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 192848005   | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 20001278003 | 3        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 20001278004 | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 20001278005 | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 20004565003 | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 20004565004 | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 21003774002 | 4        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 22002755005 | 1        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 60998127    | 2        |
| Caelo                    | Procainhydrochlorid | 7011506     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Procainhydrochlorid | 23000279004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 14164413    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 17343306    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 18276407    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 19000709003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 19044008    | 1        |
| CAESAR & LORETZ GMBH     | Procainhydrochlorid | 192848001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 192848005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 20004565003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Procainhydrochlorid | 21003774005 | 2        |
| China Medica             | Procainhydrochlorid | 13109911    | 1        |
| Chongging Southwest No.2 | Procainhydrochlorid | 20001278004 | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1003001-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1003001-02  | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1104012-01  | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1104012-03  | 3        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1104012-04  | 3        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1104012-05  | 4        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1104012-3   | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1405027-01  | 4        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1405027-02  | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 16001014-02 | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1601014-01  | 9        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1601014-02  | 22       |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 1601014-02  | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 16014014-02 | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 200644      | 1        |
| Euro OTC                 | Procainhydrochlorid | 5127        | 1        |
| Fagron                   | Procainhydrochlorid | 10H11-N25   | 1        |
| Fagron                   | Procainhydrochlorid | 12I10-N07   | 1        |
| Fagron                   | Procainhydrochlorid | 13/30-N06   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz            | Charge           | Spektren |
|------------------------|---------------------|------------------|----------|
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 13F12-B40        | 1        |
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 13I09-N08        | 1        |
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 15006906         | 1        |
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 1651212          | 1        |
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 193768           | 1        |
| Fagron                 | Procainhydrochlorid | 20A30-B15-197566 | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix  | Procainhydrochlorid | 4428/10122714    | 2        |
| Gehe                   | Procainhydrochlorid | 19044008         | 1        |
| Guzuzhou Tengyue Ch... | Procainhydrochlorid | 20201033         | 2        |
| Herstellung            | Procainhydrochlorid | 12177801         | 1        |
| Koisser                | Procainhydrochlorid | 11370218         | 1        |
| Nachprüfung            | Procainhydrochlorid | 2082019-5        | 1        |
| Noweda                 | Procainhydrochlorid | 1309N08          | 1        |
| Noweda                 | Procainhydrochlorid | 1601014-02       | 1        |
| Noweda                 | Procainhydrochlorid | 22002755005      | 1        |
| Noweda                 | Procainhydrochlorid | 23000279004      | 1        |
| Phönix 08.01.2014      | Procainhydrochlorid | 1104012-03       | 1        |
| Phönix Gotha           | Procainhydrochlorid | 190311           | 1        |
| Sanacorp               | Procainhydrochlorid | 20004565003      | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll | Procainhydrochlorid | 39/12            | 1        |
| VEB Jenapharmn         | Procainhydrochlorid | 1011989          | 1        |

- 221 966 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 220 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Procainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 280             | 0              | 173 963         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 196             | 0              | 221 966         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 96,9388 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer



die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21785     | 21785              | 0,00                      | 197,84                          |
| 22247     | 22306              | 6,74                      | 200,14                          |
| 22260     | 21785              | 6,72                      | 198,97                          |
| 22306     | 22306              | 0,00                      | 197,99                          |
| 23379     | 22306              | 3,23                      | 198,24                          |
| 25436     | 26442              | 13,74                     | 203,48                          |
| 26442     | 26442              | 0,00                      | 201,89                          |
| 26742     | 26442              | 9,26                      | 204,65                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Progesteron</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20024-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Progesteron; Progesteron, mikronisiert; Progesteron, mikronisiert 95% kl. 10  $\mu\text{m}$ ; Progesteron, mikronisiert 99% kl. 20  $\mu\text{m}$ ; Progesteronum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Progesteron             | 14    | 64    | 500   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Cholesterol              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cyproteronacetat         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Medroxyprogesteronacetat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Spironolacton        | 61,67                  | 58,10                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Testosteronpropionat | >50                    | 54,16                          |
| Povidon              | >50                    | 106,59                         |
| Fusidinsäure         | >50                    | 110,07                         |
| Povidon-Iod          | >50                    | 123,00                         |
| Ubidecarenon         | >50                    | 126,52                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Progesteron | 15319601         | 22831     | 40       | 20151014   |
| Caelo     | Progesteron | 17060903         | 23249     | 40       | 20170315   |
| Caelo     | Progesteron | 20002672         | 25658     | 50       | 20200914*  |
| Caelo     | Progesteron | 20002672         | 25658SI   | 50       | 20200914*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1111053-01       | 20718     | 30       | 20120119   |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506033          | 21868     | 60       | 0000010482 |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506033          | 21868SI   | 30       | 0000010482 |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506034          | 21870     | 60       | 0000010483 |
| Euro OTC  | Progesteron | 1509008          | 21907     | 60       | 20150914*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1511008          | 22226     | 60       | 20151119*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601009          | 22301     | 45       | 20160128*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601009          | 22301SI   | 45       | 20160128*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601001          | 22303     | 45       | 20160128*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603004          | 22525     | 40       | 20160406*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 2006018          | 25273     | 40       | 20200716*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 2006018          | 25273SI   | 31       | 20200716*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 2103019          | 25684     | 50       | 20210427*  |
| Euro OTC  | Progesteron | 2103019          | 25684SI   | 50       | 20210427*  |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-319103 | 22830     | 40       | 20160209   |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-319103 | 22830SI   | 40       | 20160209   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 906 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 148 225 Spektren aus insgesamt 2735 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 5244 Spektren von 138 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz    | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Progesteron | 170609     | 23329     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 172778     | 23838     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 191287     | 24750     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 21002413   | 25792     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22001580   | 26252     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22001577   | 26256     | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22003208   | 26485     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603012    | 22529     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605013    | 22556     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1606033    | 22704     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605032    | 22705     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1609016    | 22788     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1609001    | 22819     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1701038    | 23138     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1702026    | 23148     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1707012    | 23536     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1705028    | 23541     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1709012    | 23732     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1801036    | 23947     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1802030    | 24067     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1806020    | 24138     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809018    | 24328     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809017    | 24334     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603012-01 | 24335     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1811033    | 24345     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1901021    | 24447     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1901022    | 24455     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1904033    | 24606     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1905023    | 24765     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1905022    | 24790     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1908002    | 24834     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1908003    | 24863     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1911006    | 24962     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1911007    | 24970     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2001036    | 25077     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003037    | 25110     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003042    | 25111     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003036    | 25112     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2005019    | 25255     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2005018    | 25256     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2007029    | 25262     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2006017    | 25263     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2007028    | 25276     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2010005    | 25474     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2103020    | 25683     | 50       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2108010    | 25819     | 50       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2108011    | 25831     | 50       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2111009    | 25917     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2111008    | 25921     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2203007    | 26032     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2203006    | 26034     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2207002    | 26214     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2210017    | 26425     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2210016    | 26443     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2301049    | 26577     | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2307007    | 26760     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2307006    | 26761     | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2308001    | 26886     | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2308002    | 26887     | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2309026    | 26937     | 40       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Progesteron | 2311009          | 27013                | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2311010          | 27014                | 40       |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364866 | 25046                | 40       |
| Fagron    | Progesteron | 22H12-B01-222409 | 26407                | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 15319601         | 22831SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 17060903         | 23249SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Progesteron | 170609           | 23329SI              | 20       |
| Caelo     | Progesteron | 172778           | 23838SI              | 30       |
| Caelo     | Progesteron | 170609           | 23844                | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 170609           | 23844SI              | 23       |
| Caelo     | Progesteron | 191287           | 24750SI              | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 21002413         | 25792SI              | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22001580         | 26252SI              | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22001577         | 26256SI              | 40       |
| Caelo     | Progesteron | 22003208         | 26485SI              | 35       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506033          | 21868SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506034          | 21870SI <sup>†</sup> | 59       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1509008          | 21907SI <sup>†</sup> | 53       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1511008          | 22226SI <sup>†</sup> | 27       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601001          | 22303SI <sup>†</sup> | 44       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603004          | 22525SI <sup>†</sup> | 31       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603012          | 22529SI              | 29       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605013          | 22556SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1606033          | 22704SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605032          | 22705SI              | 38       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1609016          | 22788SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1609001          | 22819SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1701038          | 23138SI              | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1702026          | 23148SI              | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1707012          | 23536SI              | 28       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1705028          | 23541SI              | 25       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1709012          | 23732SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1801036          | 23947SI              | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1802030          | 24067SI              | 32       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1806020          | 24138SI              | 35       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809018          | 24328SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809017          | 24334SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603012-01       | 24335SI              | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1811033          | 24345SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1901021          | 24447SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1901022          | 24455SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1904033          | 24606SI              | 39       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1905023          | 24765SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1905022          | 24790SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1908002          | 24834SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1908003          | 24863SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1911006          | 24962SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1911007          | 24970SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2001036          | 25077SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003037          | 25110SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003042          | 25111SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003036          | 25112SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2005019          | 25255SI              | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2005018          | 25256SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2007029          | 25262SI              | 39       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2006017          | 25263SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2007028          | 25276SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2010005          | 25474SI              | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2103020          | 25683SI              | 50       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Progesteron | 2108010          | 25819SI   | 50       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2108011          | 25831SI   | 50       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2111009          | 25917SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2111008          | 25921SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2203007          | 26032SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2203006          | 26034SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2207002          | 26214SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2210017          | 26425SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2210016          | 26443SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2301049          | 26577SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2307007          | 26760SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2307006          | 26761SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2308001          | 26886SI   | 31       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2308002          | 26887SI   | 31       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2309026          | 26937SI   | 40       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2311009          | 27013SI   | 35       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2311010          | 27014SI   | 40       |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364866 | 25046SI   | 40       |
| Fagron    | Progesteron | 22H12-B01-222409 | 26407SI   | 40       |

- 168 999 Spektren aus insgesamt 3395 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3087 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 523 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 499 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz    | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------|------------------|----------|
|                           | Progesteron | 1401002-01       | 2        |
|                           | Progesteron | 14253906         | 1        |
|                           | Progesteron | 20F-F12-372268   | 1        |
|                           | Progesteron | 21001388017      | 1        |
|                           | Progesteron | 2108010-01       | 1        |
|                           | Progesteron | 2210016-01       | 1        |
|                           | Progesteron | 22A31-F02-381712 | 1        |
|                           | Progesteron | 22H12-B01-222410 | 1        |
|                           | Progesteron | 2301049-01       | 1        |
|                           | Progesteron | 23B08B03227299   | 1        |
|                           | Progesteron | 23H07-B04-230996 | 1        |
| A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR | Progesteron | 1304014-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz    | Charge            | Spektren |
|---------------------|-------------|-------------------|----------|
| AHD                 | Progesteron | 13I11-N11         | 1        |
| Alliance Healthcare | Progesteron | 1206024-02        | 1        |
| Alliance            | Progesteron | 15i11-b05-315224  | 1        |
| Alliance            | Progesteron | 15I11-B05-315224  | 2        |
| Anzag 07.04.2016    | Progesteron | APC01-150708P     | 1        |
| ANZAG               | Progesteron | 12195907          | 2        |
| Anzag               | Progesteron | 13K28-B01-293478  | 1        |
| Anzag               | Progesteron | 14k11-b04-300921  | 1        |
| Anzag               | Progesteron | 15C31-B06-312963  | 3        |
| Anzag               | Progesteron | 2515A-03235       | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-120613P     | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-120708P     | 3        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-141212P     | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-150311P     | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-150708P     | 5        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-151114P     | 9        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-160201      | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-160201P     | 7        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-170828P     | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-171101P     | 31       |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-180610P     | 11       |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-181003P     | 14       |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-181003P     | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | APC01-1700828P    | 2        |
| Audor Pharma        | Progesteron | C01-120708P       | 1        |
| Audor Pharma        | Progesteron | C01-180128        | 10       |
| cae                 | Progesteron | 20004530001       | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 11177207          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 11177219          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 11177221          | 2        |
| Caelo               | Progesteron | 117348404         | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 12195828          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 12195902          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 12195905          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 12195906          | 4        |
| Caelo               | Progesteron | 12195907          | 4        |
| Caelo               | Progesteron | 12195912          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 12195913          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 12195914          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 12195920          | 8        |
| Caelo               | Progesteron | 12195924          | 10       |
| Caelo               | Progesteron | 12195926          | 19       |
| Caelo               | Progesteron | 12195928          | 7        |
| Caelo               | Progesteron | 12A19-N04         | 2        |
| Caelo               | Progesteron | 130404002         | 2        |
| Caelo               | Progesteron | 13155902          | 10       |
| Caelo               | Progesteron | 13155920          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 13155921          | 2        |
| Caelo               | Progesteron | 13155927          | 4        |
| Caelo               | Progesteron | 13155928          | 3        |
| Caelo               | Progesteron | 13155929          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 13G11-N02         | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 13HI01-N03        | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 140100201         | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 14253911          | 6        |
| Caelo               | Progesteron | 14253915          | 2        |
| Caelo               | Progesteron | 14253929          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 14253930          | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 14H13-B05-3002016 | 1        |
| Caelo               | Progesteron | 14K11-B04-300920  | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Caelo     | Progesteron | 1511-B05-313598  | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15124902         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15124910         | 4        |
| Caelo     | Progesteron | 15124919         | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 15319601         | 7        |
| Caelo     | Progesteron | 15319602         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15319603         | 42       |
| Caelo     | Progesteron | 15319604         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15319607         | 3        |
| Caelo     | Progesteron | 15319608         | 7        |
| Caelo     | Progesteron | 15319618         | 4        |
| Caelo     | Progesteron | 15319619         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15319620         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15C31-808        | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15I11-B05        | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 15I11-B05-314184 | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 160100902        | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16015B14-315279  | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 1605013-02       | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16103601         | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 16103602         | 4        |
| Caelo     | Progesteron | 16103603         | 11       |
| Caelo     | Progesteron | 16103604         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16103605         | 3        |
| Caelo     | Progesteron | 16103606         | 12       |
| Caelo     | Progesteron | 16103607         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16103609         | 30       |
| Caelo     | Progesteron | 16103610         | 4        |
| Caelo     | Progesteron | 16103613         | 20       |
| Caelo     | Progesteron | 161036303        | 9        |
| Caelo     | Progesteron | 16203605         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16A20-B02-319103 | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16D13-B04        | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16J05-B04-328263 | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 16L29-B03-330995 | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17/21-B03-343284 | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17060901         | 41       |
| Caelo     | Progesteron | 17060903         | 6        |
| Caelo     | Progesteron | 17060904         | 6        |
| Caelo     | Progesteron | 17060905         | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 17060907         | 10       |
| Caelo     | Progesteron | 17060909         | 13       |
| Caelo     | Progesteron | 17060910         | 3        |
| Caelo     | Progesteron | 17060911         | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 1706093          | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17149903         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17149904         | 9        |
| Caelo     | Progesteron | 17149905         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17149906         | 10       |
| Caelo     | Progesteron | 17149907         | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 1719907          | 10       |
| Caelo     | Progesteron | 1721bo3342134    | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 17277801         | 22       |
| Caelo     | Progesteron | 1734801          | 1        |
| Caelo     | Progesteron | 1734804          | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 17348401         | 2        |
| Caelo     | Progesteron | 17348402         | 6        |
| Caelo     | Progesteron | 17348403         | 10       |
| Caelo     | Progesteron | 17348404         | 13       |
| Caelo     | Progesteron | 17348405         | 3        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Progesteron | 17348407         | 7        |
| Caelo                   | Progesteron | 17348409         | 5        |
| Caelo                   | Progesteron | 1760911          | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 17C15-B03-333671 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 17I21-B03-342136 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 1801036-01       | 16       |
| Caelo                   | Progesteron | 18098801         | 25       |
| Caelo                   | Progesteron | 182632802        | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 182638004        | 4        |
| Caelo                   | Progesteron | 182638005        | 5        |
| Caelo                   | Progesteron | 182638009        | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 18263801         | 3        |
| Caelo                   | Progesteron | 182638010        | 16       |
| Caelo                   | Progesteron | 18263802         | 3        |
| Caelo                   | Progesteron | 18263804         | 14       |
| Caelo                   | Progesteron | 18263807         | 4        |
| Caelo                   | Progesteron | 18263809         | 9        |
| Caelo                   | Progesteron | 18263811         | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 18B06-B10        | 3        |
| Caelo                   | Progesteron | 18B06-B10-346702 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 18F22-B04-351435 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 18f22-B04-354899 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 18F22-B04-355395 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 19000591002      | 13       |
| Caelo                   | Progesteron | 19000591005      | 7        |
| Caelo                   | Progesteron | 19051502         | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 19128702         | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 19128705         | 2        |
| Caelo                   | Progesteron | 19A25-B01-360450 | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 20004178001      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 20004179001      | 5        |
| Caelo                   | Progesteron | 20004530002      | 5        |
| Caelo                   | Progesteron | 20004530003      | 2        |
| Caelo                   | Progesteron | 200303701        | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 2005019-01       | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 2006500002       | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388         | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388001      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388003      | 5        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388007      | 2        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388008      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388010      | 2        |
| Caelo                   | Progesteron | 21001388020      | 3        |
| Caelo                   | Progesteron | 2100138804       | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 21002413001      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 258/61           | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 27121303         | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 4814A-03235      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 4817Q-03235      | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 7101401          | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 9031705          | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 9195408          | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | 9195429          | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | B03333671        | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | C01-120613       | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | EU-HTT160708     | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | EU-HTT180317     | 1        |
| Caelo                   | Progesteron | HTT140302        | 1        |
| Caelo/Gehe              | Progesteron | 17060903         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Progesteron | 18263804         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 21001388003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 182638010        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 21001388003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Progesteron     | 18263801         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Progesteron     | 18263809         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 18263804         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 18263804         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 18263809         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 19128705         | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 20004530002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/phö  | Progesteron     | 182638004        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Progesteron     | 21001388003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 17060910         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 17348404         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 17348405         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 17348409         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 182638004        | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 182638010        | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 18263804         | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 18263807         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 18263809         | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 20004530002      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 2007029-01       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 21001388001      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 21001388003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 21001388004      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 21001388011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | 23002143003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Progesteron     | EUHTT190101      | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Progesteron     | 17060904         | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Progesteron     | 19000591004      | 3               |
| Caesar u Loretz           | Progesteron     | 13155920         | 1               |
| Caesar u Loretz           | Progesteron     | 15124919         | 1               |
| Caesar&Lorenz             | Progesteron     | 16103605         | 1               |
| Caesar/Noweda             | Progesteron     | 12195912         | 1               |
| Cealo/Noweda              | Progesteron     | 16103607         | 1               |
| Changzhou Jiaerke Pharma  | Progesteron     | 1308015-01       | 1               |
| China Medica              | Progesteron     | 1308015-01       | 1               |
| Ebert u. Jacobi 1...      | Progesteron     | 15C31-B06-312963 | 1               |
| Ebert-Jacobi              | Progesteron     | 16J05-B04-328263 | 1               |
| EuRho/EuRho               | Progesteron     | 1904033-01       | 1               |
| EuRho                     | Progesteron     | 1304040-02       | 1               |
| euRho                     | Progesteron     | 2103020-01       | 1               |
| EuRho                     | Progesteron     | 2203007-01       | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     |                  | 2               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1111053-01       | 6               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1206024-01       | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1211004-01       | 5               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 12195924         | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 130404001        | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1304040-01       | 4               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1304040-02       | 3               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1308015-01       | 3               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1401002-01       | 3               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1403019-01       | 2               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1406022-01       | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 140602202        | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1406022-02       | 2               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1406910-01       | 1               |
| Euro OTC                  | Progesteron     | 1409019-01       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Progesteron | 1409029-01       | 6        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1409029-1        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 140910-01        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 141104301        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1411043-01       | 4        |
| Euro OTC  | Progesteron | 15/11-B05-315224 | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1502030-01       | 2        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1503012-01       | 7        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1503033-01       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1506033-01       | 51       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1509008_01       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1509008-01       | 7        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1509008-02       | 31       |
| Euro OTC  | Progesteron | 160100901        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601009-01       | 55       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1601009-02       | 52       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1603004-01       | 46       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605013-01       | 34       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605013-02       | 45       |
| Euro OTC  | Progesteron | 160501303        | 2        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605013-03       | 6        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1605032-01       | 46       |
| Euro OTC  | Progesteron | 160532-01        | 15       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1609001-01       | 65       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1701038-01       | 30       |
| Euro OTC  | Progesteron | 170103802        | 9        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1701038-02       | 33       |
| Euro OTC  | Progesteron | 170138-01        | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1704012-01       | 8        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1705028          | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 170502801        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1705028-01       | 64       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1706009-01       | 9        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1709012-01       | 100      |
| Euro OTC  | Progesteron | 17I08-B04        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1801036-01       | 11       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1801036-02       | 16       |
| Euro OTC  | Progesteron | 18041816         | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1806020-01       | 55       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1806020-02       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 180901701        | 20       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809017-01       | 62       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1809017-02       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1811033-01       | 64       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1901022-01       | 36       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1904033_01       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1904033-01       | 6        |
| Euro OTC  | Progesteron | 190433-01        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1905023-01       | 3        |
| Euro OTC  | Progesteron | 1908002-01       | 12       |
| Euro OTC  | Progesteron | 1911007-01       | 38       |
| Euro OTC  | Progesteron | 19A25-B01-360449 | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003037-01       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003042          | 2        |
| Euro OTC  | Progesteron | 200304201        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 2003042-01       | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 2005019-01       | 19       |
| Euro OTC  | Progesteron | 2006018-01       | 95       |
| Euro OTC  | Progesteron | 200618-01        | 1        |
| Euro OTC  | Progesteron | 2007029-01       | 121      |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz    | Charge            | Spektren |
|----------------|-------------|-------------------|----------|
| Euro OTC       | Progesteron | 2010005-01        | 55       |
| Euro OTC       | Progesteron | 2103020-01        | 105      |
| Euro OTC       | Progesteron | 2108010-01        | 97       |
| Euro OTC       | Progesteron | 2111009-01        | 5        |
| Euro OTC       | Progesteron | 2203007-01        | 2        |
| Euro OTC       | Progesteron | 27061713          | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | 5102              | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | 5104              | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | 7406022-01        | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | 818A-03235        | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | c01-111218        | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | c01-130301        | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | C01-130301(M)     | 2        |
| Euro OTC       | Progesteron | C01-130301M       | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | co1-111218(M)     | 1        |
| Euro OTC       | Progesteron | HTT160102         | 1        |
| Euro/ Sanacorp | Progesteron | C01-131116(M)     | 1        |
| EURO/Noweda    | Progesteron | 191100701         | 1        |
| EURO/Noweda    | Progesteron | 200304201         | 1        |
| Euro           | Progesteron | 1509008-02        | 1        |
| Europh-Jenne   | Progesteron | 1406022-01        | 1        |
| Fagron         | Progesteron |                   | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 1-111218          | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 12A19-N04         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 12D05-N06         | 3        |
| Fagron         | Progesteron | 12G05-N17         | 6        |
| Fagron         | Progesteron | 12K05-N01         | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 12k05-n07         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 12K05-N07         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13/11-N11         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 1311-N11          | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13A02N01          | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13A02-N01         | 3        |
| Fagron         | Progesteron | 13AC2-N01         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13b08-n01         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13G11-N02         | 6        |
| Fagron         | Progesteron | 13h01-n03         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13H01-N03         | 7        |
| Fagron         | Progesteron | 13I11-N11         | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 13k28-b30-288261  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13K28-B30-288261  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13K28-B30-288262  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 13K-B30-288261    | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14C10-B01         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14C10B0129347     | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14c10-b01-293478  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14c10-B01-293478  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14C10-B01-293478  | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22-B04         | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22B04293476    | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22-B04-293476  | 2        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22-B04-293477  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22-B293479     | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14D22-Bo4         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14H13-B05-300216  | 7        |
| Fagron         | Progesteron | 14k11-b04         | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14K11-B04         | 3        |
| Fagron         | Progesteron | 14K11-B04_300921  | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14K11-B04-3000920 | 1        |
| Fagron         | Progesteron | 14K11B04300920    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Progesteron | 14K11-B04-300920  | 6        |
| Fagron    | Progesteron | 14K11-B04-300921  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 14L15-B05-302292  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 14022-B04-293476  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15/11-B05-315224  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 1511-B05          | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 1511-B05-313598   | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 1511-B05-313598GB | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 1511-B05-314184   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 1511-B05-314842   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 1511B05-315224    | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15B12-B04-304837  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 15B12-Bo4-304838  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06         | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31B06308439    | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-308439  | 7        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-308786  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-308796  | 6        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-309790  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-312963  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-313599  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-B06-316105  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 15C31-Bo6-308796  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15I11-B05         | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15I11-B05-313598  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 15I11-B05-314184  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 15I11-B05-314842  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 15I11-B05-315224  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 1605013-03        | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 160A20-B02-321373 | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16a20-b02-318667  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-318667  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-318668  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-319103  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-321373  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-321374  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 16a20-b02-321375  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16A20-B02-321375  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 16D13-B04-323636  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16g115-b04-325136 | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16g15-b04         | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04         | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-325135  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04325136   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-325136  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15B04-325279   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04325279   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-325279  | 6        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-325755  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-32579   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16g15-b04-326487  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16G15-B04-326487  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 16J05-B04-328263  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 16J05-B04-328303  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 16111-B04-314184  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16L29-B03         | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16L29-B03-302060  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16L29-B03-330995  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 16129b03332060    | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 16L29-B03-332060  | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Fagron           | Progesteron     | 16L29-B03-332505     | 4               |
| Fagron           | Progesteron     | 16L29-B-332061       | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17/21-B03-341517     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17/21-B03-341518     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17/21-B03-342134     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17/21-B03-342135     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17/21-B03-343284     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17060911             | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 1721B03342134        | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 1721-B03-342136      | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17C15-B03            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17C15B03333671       | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17C15-B03-333671     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 17C15-B03-333671     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17C15-B03-333672     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17d25-b06            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17D25-B06-339651     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 17D25-B06-339655     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I08-B04            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I08-B04-344773     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-803            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03-341516     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03-341518     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03-341520     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03-342135     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 17I21-B03-343284     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 18806-B10-349153     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06_B10_349775     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10            | 5               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-346701     | 5               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-346702     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-346704     | 4               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06B10347484       | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-347484     | 4               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-349153     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18B06-B10-349775     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22_B04_354899     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04            | 5               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F-22-B04           | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-351145     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-351435     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-351998     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-352735     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-352736     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18f22-B04-353582     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-353582     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04353582-P201 | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-354899     | 3               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-354900     | 4               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-354901     | 2               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-B04-355395     | 7               |
| Fagron           | Progesteron     | 18F22-HTT180317      | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 1910213235           | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01            | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01-360448     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01-360449     | 8               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01-360450     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01-360452     | 1               |
| Fagron           | Progesteron     | 19A25-B01-360458     | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz    | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02         | 9        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364866  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364867  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364868  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364869  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364870  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364871  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19H20-F02-364866  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05         | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-3655503 | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22F05-365551   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-365551  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-365552  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-365553  | 7        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-365555  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19J22-F05-365556  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19K11-F04         | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 19K11-F04-3660209 | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19K11-F04-366029  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 19K11-F04-366031  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 19K11-F04-366033  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 200650-0003       | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 200650-0004       | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 200650-315224     | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20103-F01-374019  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20103-F01-374023  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20103-F01-375531  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20170427Ma6       | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12         | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-32269   | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-3722607 | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372267  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372268  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-f12-372269  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372269  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372270  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372271  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372272  | 5        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372274  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 20F18-F12-372275  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 20I03-F01-374018  | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 20I03-F01-374019  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 20I03-F01-374023  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 20i03F01375531    | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 21E11-F01         | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 21E11-F01-378406  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14F04          | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04         | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04-379182  | 3        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04-379183  | 7        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04-379607  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04-379608  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 21G14-F04-381038  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 22A31-F02         | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 22A31-F02-381709  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 22A31-F02-381711  | 2        |
| Fagron    | Progesteron | 22A31-F02-381713  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 22A31-F02-381714  | 1        |
| Fagron    | Progesteron | 22H12-B01         | 4        |
| Fagron    | Progesteron | 22H12-Bo1         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz    | Charge            | Spektren |
|------------------------|-------------|-------------------|----------|
| Fagron                 | Progesteron | 23B08_B03_227303  | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | 23B08-B03-227300  | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | 375779            | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | 5013I-03235       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | ApC01-180128P     | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | C01-120322        | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | C01-130301        | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | C01-170814        | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | C01-171216        | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU_HTT190405      | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT160502      | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT160705      | 2        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT180317      | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT190101      | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT190405      | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | EU-HTT200401      | 3        |
| Fagron                 | Progesteron | F01-3740202       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F01-3740203       | 2        |
| Fagron                 | Progesteron | F02-3648606       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F05_3655501       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F05-3655505       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F12-3722607       | 3        |
| Fagron                 | Progesteron | F12-3722609       | 2        |
| Fagron                 | Progesteron | F12-3722700       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F12-3722702       | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | F12-3722704       | 2        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT140207         | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT140302         | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT140413         | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT140503         | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT140903         | 1        |
| Fagron                 | Progesteron | HTT150201         | 3        |
| Fagron                 | Progesteron | intern20180619Ma3 | 1        |
| Fargon                 | Progesteron | 16L29-B03-332505  | 1        |
| Fargon                 | Progesteron | 19J22-F-05-365555 | 1        |
| Fiebig                 | Progesteron | 17060909          | 1        |
| Fiebig                 | Progesteron | 17I21-B03         | 1        |
| Fragon                 | Progesteron | 13A02-N02         | 1        |
| fragron                | Progesteron | 16A20-B02-319103  | 1        |
| Gehe                   | Progesteron | 15319608          | 1        |
| Gehe                   | Progesteron | 17060903          | 1        |
| Gehe                   | Progesteron | 18B06-B10-347484  | 1        |
| Geilenkirchen          | Progesteron | 16103605          | 1        |
| Geilenkirchen          | Progesteron | 16103614          | 1        |
| Geilenkirchen          | Progesteron | 17060904          | 2        |
| Geilenkirchen          | Progesteron | 17060909          | 1        |
| Geilenkirchen          | Progesteron | 17348407          | 2        |
| Hubei Gedian Humanwell | Progesteron | EU-HTT200401      | 1        |
| keine Angabe           | Progesteron | 1304040-01        | 2        |
| Klenk                  | Progesteron | C01-120322        | 1        |
| Kögl                   | Progesteron | 1802398           | 1        |
| L12                    | Progesteron | 1605013-01        | 1        |
| L12                    | Progesteron | 17060909          | 2        |
| L30                    | Progesteron | 17060910          | 1        |
| L30                    | Progesteron | 18B06-B10-349775  | 1        |
| Muster                 | Progesteron | HTT150801         | 1        |
| Muster                 | Progesteron | HTT151101         | 1        |
| Noweda                 | Progesteron | 18B06-B10-349775  | 1        |
| Noweda                 | Progesteron | 19K11-F04-366029  | 1        |
| Noweda                 | Progesteron | F04-3660209       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz    | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-------------|------------------|----------|
| Parthe Apotheke          | Progesteron | 71/21            | 1        |
| PHOENIX am 18.03.2014    | Progesteron | 13A02-N01        | 1        |
| Phoenix 09.12.14         | Progesteron | 13H01-N03        | 1        |
| Phoenix 28.03.2014       | Progesteron | 13G11-N02        | 1        |
| Phoenix/Cealo            | Progesteron | 17/21-B03-341517 | 1        |
| Phoenix                  | Progesteron | 20F18-F12        | 1        |
| Phoenix                  | Progesteron | 20F18-F12-372270 | 1        |
| Phoenix                  | Progesteron | EU-HTT190405     | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 13155920         | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 15319604         | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 15319620         | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 1605013-01       | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 16A20-B02-319103 | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 16G15-B04_325135 | 1        |
| phönix                   | Progesteron | 16g15-b04-326487 | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 2003042-01       | 1        |
| phönix                   | Progesteron | 20F18-F12-372269 | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 20F18-F12-372269 | 1        |
| Phönix                   | Progesteron | 21E11-F013778406 | 1        |
| Sanacorp Caesar & Lo...  | Progesteron | 21001388003      | 2        |
| Sanacorp Verbund         | Progesteron | 20I03-F01-374020 | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 12195914         | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 12195928         | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 13155902         | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 13A02-N01        | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 14C10-B01-293478 | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 15/11-B05-315224 | 3        |
| sanacorp                 | Progesteron | 15124902         | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 17D25-B06        | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 1809017-01       | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 19H20-F02-364869 | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 19J22-F05        | 1        |
| Sanacorp                 | Progesteron | 21001388015      | 1        |
| Vdl 28.04.14;Preis 39,95 | Progesteron |                  | 1        |
| VDL;07.11.14;39,95 euro  | Progesteron | 13155921         | 1        |

- 219 075 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 788 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Progesteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 906             | 0              | 148 225         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 5244            | 0              | 168 999         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3046            | 41             | 219 075         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,3377 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,8856 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,6718 % (> 98,5747 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20718     | 22303              | 5,13                      | 68,60                           |
| 21868     | 21868              | 0,00                      | 75,00                           |
| 21870     | 21870              | 0,00                      | 72,15                           |
| 21907     | 21907              | 0,00                      | 75,61                           |
| 22226     | 22226              | 0,00                      | 68,25                           |
| 22301     | 22301              | 0,00                      | 77,61                           |
| 22303     | 22303              | 0,00                      | 72,65                           |
| 22525     | 22525              | 0,00                      | 84,15                           |
| 22830     | 21907              | 3,69                      | 84,29                           |
| 22831     | 22303              | 3,67                      | 76,74                           |
| 23249     | 22303              | 5,41                      | 72,46                           |
| 25273     | 25273              | 0,00                      | 71,74                           |
| 25658     | 25658              | 0,00                      | 73,92                           |
| 25684     | 25684              | 0,00                      | 76,69                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Prolin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 21034-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Prolin; L-Prolin; L-Prolinum; Prolinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Prolin                  | 9     | 4     | 2     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 82,93                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Prolin   | 1606010          | 22677     | 40       | 20160714*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 1705021          | 23546     | 40       | 20170720*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 1801047          | 23961     | 40       | 20180206*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2009012          | 25418     | 40       | 20200928*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2111021          | 25916     | 40       | 20220112*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2205012          | 26210     | 40       | 20220608*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2205012          | 26210SI   | 20       | 20220608*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2308005          | 26870     | 40       | 20230824*  |
| Euro OTC  | Prolin   | 2308005          | 26870SI   | 20       | 20230824*  |
| Fagron    | Prolin   | 15D13-B02-308152 | 22270     | 60       | 1704059    |
| Fagron    | Prolin   | 16J14-B01-327195 | 23109     | 40       | 20161116   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Prolin   | L1210046-01 | 21103                | 40       |
| Euro OTC  | Prolin   | 1606010-01  | 23013                | 40       |
| Euro OTC  | Prolin   | 1812009     | 24419                | 40       |
| Euro OTC  | Prolin   | 1909002     | 24844                | 40       |
| Euro OTC  | Prolin   | 1606010-01  | 23100                | 40       |
| Euro OTC  | Prolin   | 2111021     | 25916SI <sup>†</sup> | 10       |

- 174 033 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prolin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Prolin   | L1210046-03      | 1        |
| Fagron    | Prolin   | 20J01-F13-374496 | 1        |

- 222 160 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 306 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prolin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 210             | 0              | 174 033         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 2               | 0              | 222 160         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,1429 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9003 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22270     | 22270                  | 0,00                         | 210,96                             |
| 22677     | 22677                  | 0,00                         | 173,92                             |
| 23109     | 22270                  | 4,62                         | 209,92                             |
| 23546     | 23546                  | 0,00                         | 186,30                             |
| 23961     | 23961                  | 0,00                         | 201,96                             |
| 25418     | 25418                  | 0,00                         | 210,25                             |
| 25916     | 25916                  | 0,00                         | 209,11                             |
| 26210     | 26210                  | 0,00                         | 206,60                             |
| 26870     | 26870                  | 0,00                         | 206,11                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Promethazinhydrochlorid                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20208-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum; Promethazinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Promethazinhydrochlorid | 2     | 2     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chlorprothixenhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz            | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------|------------------------|--------------------------------|
| Doxepinhydrochlorid | 81,31                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 13119214 | 21690     | 60       | 20130506   |
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 161466   | 22628     | 40       | 20160621*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 031 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 17058601 | 23248     | 40       |
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 170586   | 23324     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------|----------|
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 11352305 | 1        |
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 13119211 | 1        |
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 17058601 | 2        |
| Caelo     | Promethazinhydrochlorid | 19051805 | 1        |

- 222 157 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Promethazinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 149 031         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 222 157         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21690     | 22628              | 4,52                      | 121,39                          |
| 22628     | 22628              | 0,00                      | 124,92                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Propranololhydrochlorid</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20954-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum; Propranololum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Propranololhydrochlorid | 6     | 5     | 182   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung  |                                                        |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Sotalolhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Thalidomid                            | 112,83                 | 27,09                          |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 79,55                          |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 122,67                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 127,38                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 165,28                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 238,28                         |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 240,81                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 318,49                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 340,44                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 482,24                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 660,55                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 12370712         | 21396     | 60       | 20130116   |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 12370712         | 21410     | 60       | 20130116   |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15283302         | 22590     | 40       | 20150929   |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 13I13-N04        | 20954     | 40       | 1402307    |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02-312979 | 22591     | 40       | 20150630   |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-363591 | 25174     | 40       | 20180525   |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373061 | 25483     | 40       | 20200828   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 171722           | 23650     | 40       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 173330           | 23836     | 40       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 192472           | 24878     | 40       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 23000119         | 26718     | 40       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 23A11-B01-224499 | 26616     | 40       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 23000119         | 26718SI   | 20       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 23A11-B01-224499 | 26616SI   | 20       |

- 174003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1404 Spektren von 533 *Apo-Ident*-Kunden aus 200 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant         | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------|-------------------------|------------------|----------|
|                   | Propranololhydrochlorid | 21002211012      | 1        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 21002211013      | 1        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 21002211014      | 2        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 21002211016      | 1        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 2102211012       | 1        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 21J13-F02-380307 | 2        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 21L01-B01-222417 | 4        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 23000119001      | 2        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 23000119002      | 6        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 23E05-B05-229475 | 7        |
|                   | Propranololhydrochlorid | 23E05-B05-231731 | 1        |
|                   | Propranololhydrochlorid | B05-2317301      | 2        |
| /O. Geilenkirchen | Propranololhydrochlorid | 15422502         | 1        |
| 1924720008        | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 2        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 15422501         | 1        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 17172204         | 2        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 17333001         | 1        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 17333006         | 1        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 3        |
| AHD               | Propranololhydrochlorid | 941895           | 1        |
| Alliance health   | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40-294297 | 1        |
| allianz           | Propranololhydrochlorid | 15283302         | 1        |
| apomix            | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-316401 | 1        |
| Audor Pharma      | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01        | 1        |
| cae               | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid |                  | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12370703         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12370709         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12370710         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12370712         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12a27-n04        | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 12D27-N14        | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13/13-N04        | 3        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13379804         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13379806         | 1        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13379807         | 5        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13379809         | 3        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40-289355 | 2        |
| Caelo             | Propranololhydrochlorid | 13I13N04         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 150082405           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15082401            | 4        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15082404            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15082405            | 2        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15179405            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15283301            | 13       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15283302            | 5        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 154225              | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15422501            | 13       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15422502            | 14       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15422505            | 7        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15422505-3032017/2  | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1542251             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02-312979    | 3        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15k11-B01           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-316401    | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16138302            | 10       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16138302-3417/2     | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16138304            | 16       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16138306            | 7        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1616E-03609         | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-326637    | 3        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-330547    | 5        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-333442    | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17106PRRII          | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1712203             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1712204             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1712205             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17172203            | 22       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17172203-20112017/1 | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17172204            | 18       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17172205            | 8        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1733001             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17333001            | 34       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 173330015654        | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17333005            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17333006            | 13       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17333008            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1733301             | 2        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1733306             | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-342731    | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-344247    | 2        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-345013    | 4        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-347251    | 5        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18179402            | 67       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18179403            | 33       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18179405            | 49       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18179406            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 181799402           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-351774    | 6        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-355583    | 6        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-359713    | 5        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 19242008            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 19247001            | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 1924720008          | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 192472001           | 42       |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 192472002           | 1        |
| Caelo     | Propranololhydrochlorid | 192472003           | 38       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 23       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 19272001         | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 19       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 20003220003      | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 20003220004      | 19       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 2000322004       | 3        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 2003220002       | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 2003220004       | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 210002211001     | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211001      | 34       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211002      | 21       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211007      | 13       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211010      | 14       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211012      | 16       |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211013      | 9        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211014      | 2        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21002211016      | 2        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 2100221107       | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 210507-01        | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21052PRRII       | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 21J13-F02-380307 | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | 2771             | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | m130104          | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | M130104          | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | M141203          | 1        |
| Caelo                     | Propranololhydrochlorid | M180207          | 1        |
| Caelo/Noweda              | Propranololhydrochlorid | 15283302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 15422502         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 20003220004      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 18179403         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Propranololhydrochlorid | 21002211010      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Propranololhydrochlorid | 21002211013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 18179403         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/P    | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 21002211002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 20003220004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 21002211001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propranololhydrochlorid | 21002211012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propranololhydrochlorid |                  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propranololhydrochlorid | 18179403         | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 17       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 19247001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 192472001        | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 192472003        | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 17       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 20003220004      | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211001      | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211002      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211007      | 14       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211010      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211012      | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211014      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | 21002211016      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Propranololhydrochlorid | M180207          | 3        |
| Caesar u Loretz          | Propranololhydrochlorid | 13379807         | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH       | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 1        |
| Caleo                    | Propranololhydrochlorid | 192472008        | 1        |
| Calo/AHD                 | Propranololhydrochlorid | 15082401         | 1        |
| Caselo                   | Propranololhydrochlorid | 18179405         | 1        |
| Cealo, GEHE              | Propranololhydrochlorid | 20003220002      | 1        |
| Changzhzhou Yabang Ph... | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373061 | 1        |
| Changzhou / Faron        | Propranololhydrochlorid | M151204          | 1        |
| Changzhou / Gehe         | Propranololhydrochlorid | M140808          | 1        |
| Changzhou Yabang Pha...  | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02        | 1        |
| Euro OTC                 | Propranololhydrochlorid | 13379806         | 1        |
| Euro OTC                 | Propranololhydrochlorid | 13I13-N04        | 1        |
| Euro OTC                 | Propranololhydrochlorid | 15K11B01-320607  | 1        |
| Euro OTC                 | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-322717 | 1        |
| Euro OTC                 | Propranololhydrochlorid | 16138304         | 2        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid |                  | 2        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 10L20N08         | 2        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 11D01-N11        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 11I19-N09        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 11L01-N05        | 2        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12A27-N04        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12D27-N14        | 4        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12F29-N06        | 4        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12F29-N06        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12K06N07         | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 12K06-N07        | 7        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13/13-N04        | 4        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 1313-N04         | 2        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13E15_B40-297021 | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40        | 5        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40-289355 | 12       |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40-294297 | 5        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13E15-B40-297021 | 6        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13I13-N04        | 9        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13J13-N04        | 3        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 13I13-N04        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02        | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15F16B02312979   | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15F16-B02-312979 | 4        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11_B01_322717 | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01        | 4        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01_320607 | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-16401  | 1        |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-316401 | 12       |
| Fagron                   | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-320607 | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge                   | Spektren |
|-----------|-------------------------|--------------------------|----------|
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-322717         | 4        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 15K11-Bo1-316401         | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16138302                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09                | 3        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-326637         | 16       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09B09330547           | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-330547         | 7        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09333442          | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-333442         | 14       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17333001                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03                | 5        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-30048          | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17k22-B03-342731         | 2        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-342731         | 8        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-344247         | 4        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-345013         | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K-22-B03-345013        | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17k22-b03-347251         | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-347251         | 5        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-b03-350048         | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-350048         | 6        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18041807                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D_23-B09-351774        | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B0                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09                | 18       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18d23b09351774           | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-351774         | 13       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-3555583        | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-355583         | 10       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-357778         | 3        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-359713         | 19       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-363591         | 8        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20250711-8               | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01                | 4        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-0001           | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-37             | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373060         | 17       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373060/M200409 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373061         | 12       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 21J13-F02-380307         | 12       |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 21J3-F02_380307          | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 21j3-f02-380307          | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 21L01-B01-222417         | 3        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 23E05-B05-229475         | 2        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 28051508                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 3050PRII                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 3050PRRII                | 2        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 31101201                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 3112U-03609              | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 3913M-03609              | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 4(20G30-F01-373060)      | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 402310015                | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 4071401                  | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 5101                     | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 700556-0001              | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 8D23-B09-3577781         | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 9CMK6AA71374             | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | 9L09-N06                 | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | B09-3597103              | 1        |
| Fagron    | Propranololhydrochlorid | B09-3635901              | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------|
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | F01-3730600          | 2        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | F01-3730601          | 3        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M130104              | 1        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M141203              | 1        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M151204              | 3        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M170602              | 4        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M180207              | 6        |
| Fagron                    | Propranololhydrochlorid | M200409              | 4        |
| Fargon/Noweda             | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-355583     | 2        |
| Fargon                    | Propranololhydrochlorid | 12K06-N07            | 1        |
| Fargon                    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09            | 1        |
| Fargon                    | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-359713     | 1        |
| Fargon                    | Propranololhydrochlorid | M140808              | 1        |
| fragon/AHD                | Propranololhydrochlorid | 13/13-N04            | 1        |
| Fragon/Anzag              | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-359713     | 1        |
| Gehe Kassel 26.06.2015    | Propranololhydrochlorid | 15082401             | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid |                      | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09            | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 17172203             | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 17172205             | 2        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 18179403             | 1        |
| GEHE                      | Propranololhydrochlorid | 18179405             | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 18D23                | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 20003220004          | 1        |
| Gehe                      | Propranololhydrochlorid | 23000119002          | 1        |
| Gutenberg-Apotheke        | Propranololhydrochlorid | 13I13-N04            | 1        |
| Hedinger, Kehr /07.03.19  | Propranololhydrochlorid | 18179402             | 3        |
| Ichthyol-Gesellschaf. ... | Propranololhydrochlorid | 16138302             | 1        |
| InfectoPharm              | Propranololhydrochlorid | J0512011             | 1        |
| Inresa 22.09.15           | Propranololhydrochlorid | 3043PRRII            | 1        |
| IPCA / Noweda             | Propranololhydrochlorid | 192472003            | 2        |
| Jenne                     | Propranololhydrochlorid | 17333001             | 1        |
| JENNE                     | Propranololhydrochlorid | 17333001             | 1        |
| Jenne                     | Propranololhydrochlorid | 21002211001          | 2        |
| Jenne                     | Propranololhydrochlorid | 21002211013          | 1        |
| Kehr                      | Propranololhydrochlorid | 21L01-B01-222417     | 1        |
| Kehr                      | Propranololhydrochlorid | M180207              | 1        |
| kontrolle                 | Propranololhydrochlorid | kontrolleAP210113-01 | 1        |
| L12                       | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-326637     | 1        |
| L12                       | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-350048     | 1        |
| L12                       | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-355583     | 1        |
| L30                       | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-320607     | 1        |
| Land IpCA Laboratories    | Propranololhydrochlorid | 15422502             | 1        |
| Löwen City-Apotheke ...   | Propranololhydrochlorid | 4012013              | 1        |
| Nachprüfung               | Propranololhydrochlorid | 2082019-1            | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid |                      | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-322717     | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-344247     | 2        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 18179402             | 2        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 18179405             | 2        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 18179405/2x          | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 192472001            | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 192472008            | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 20003220002          | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 20003220004          | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 2100221002           | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 21002211012          | 1        |
| Noweda                    | Propranololhydrochlorid | 23E05-B05-229475     | 1        |
| Phoenix/Fargron           | Propranololhydrochlorid | 15K11-B01-322717     | 2        |
| Phoenix                   | Propranololhydrochlorid | 16138304             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Phoenix              | Propranololhydrochlorid | 17K22-B03-344247 | 1        |
| Phoenix              | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 1        |
| Phoenix              | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-355583 | 1        |
| Phoenix              | Propranololhydrochlorid | 192472003        | 1        |
| Phönix/Fragon        | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-357778 | 1        |
| Phönix/Fragon        | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01-373060 | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 15k11-b01-322717 | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 15k11-B01-322717 | 1        |
| phönix               | Propranololhydrochlorid | 16e09-b09        | 1        |
| phönix               | Propranololhydrochlorid | 16e09b09326637   | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 16E09-B09-326637 | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 17172203         | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 18179402         | 1        |
| Phönix               | Propranololhydrochlorid | 192472003        | 2        |
| phönix               | Propranololhydrochlorid | 2/AKD3           | 1        |
| PHÖNIX               | Propranololhydrochlorid | 21002211002      | 1        |
| Sanacorp             | Propranololhydrochlorid | 12370712         | 1        |
| Sanacorp             | Propranololhydrochlorid | 16138304         | 1        |
| Sanacorp             | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-351774 | 1        |
| Sanacorp             | Propranololhydrochlorid | 20G30-F01        | 1        |
| Sanacorp             | Propranololhydrochlorid | 21002211001      | 1        |
| VDL                  | Propranololhydrochlorid | 18D23-B09-359713 | 1        |
| WE:Phönix 12.08.2016 | Propranololhydrochlorid | 15422502         | 1        |

- 220 758 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 108 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propranololhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1401            | 3              | 220 758         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7863 % (> 99,5726 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20954     | 20954              | 0,00                      | 235,67                          |
| 21396     | 20954              | 4,34                      | 233,70                          |
| 21410     | 20954              | 21,83                     | 233,76                          |
| 22590     | 20954              | 9,08                      | 233,99                          |
| 22591     | 20954              | 25,10                     | 239,55                          |
| 25174     | 20954              | 34,63                     | 241,06                          |
| 25483     | 20954              | 44,16                     | 241,71                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Propyl-4-hydroxybenzoat                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20981-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylium parahydroxybenzoicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Propyl-4-hydroxybenzoat | 5     | 2     | 71    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Methyl-4-hydroxybenzoat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriummethyl-4-hydroxybenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 92,17                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373523 | 20981     | 40       | 1402440    |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13365009 | 21758     | 60       | 20131203   |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 162595   | 22754     | 40       | 20161005*  |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 162595   | 22765     | 40       | 20161005*  |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 190732   | 24497     | 40       | 20190404*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 22002607 | 26367     | 40       | 20220930*  |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 22002607 | 26367SI   | 20       | 20220930*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 171970   | 23675     | 40       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 23000158 | 26708     | 40       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 23000158 | 26708SI   | 20       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 301 Spektren von 220 *Apo-Ident*-Kunden aus 74 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------------------|-------------|----------|
| AHD       | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000901013 | 1        |
|           | Propyl-4-hydroxybenzoat | 23000158002 | 5        |
| Anzag     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373523    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373512    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat |             | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 1108211931  | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11102609    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11102611    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11102624    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11121709    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 113735      | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373505    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373512    | 3        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373518    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 113735223   | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373523    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373524    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13051504    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100208    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100215    | 7        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100217    | 3        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100218    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100219    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13365006    | 5        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13365009    | 3        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13365011    | 5        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13365012    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359005    | 8        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359006    | 3        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359008    | 26       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359009    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359019    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359020    | 4        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359025    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 15246501    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 15246502    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 15276514    | 4        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259505    | 16       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259516    | 16       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259520    | 2        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16359006    | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343101    | 12       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343105    | 3        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343108    | 8        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343110    | 8        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 19073203    | 14       |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 1913I-01931 | 1        |
| Caelo     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700002   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge        | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|---------------|----------|
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 33       |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700007     | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700009     | 2        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000601006   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000733001   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000733002   | 9        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000901006   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 220420        | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 221014PAS01   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 290114PML03   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 3041408       | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 3115M-01931   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 3217M-01931   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 4314U-01931   | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 713Q-01931    | 1        |
| Caelo                     | Propyl-4-hydroxybenzoat | 82792159      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 19073203      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 19073203      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343108      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343110      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 12       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000733002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000733005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000901006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 21000901013   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbHAnzag | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 1        |
| Caesar & Loretz           | Propyl-4-hydroxybenzoat | 15276514      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100215      | 1        |
| Caesar/Noweda             | Propyl-4-hydroxybenzoat | 3710M-01931   | 2        |
| Carlo/Phönix/5,95         | Propyl-4-hydroxybenzoat | 19073203      | 1        |
| Euro OTC                  | Propyl-4-hydroxybenzoat | 2509025       | 1        |
| Fagron                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 12B13-N04     | 1        |
| Fagron                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 610M-01931    | 1        |
| GATT-KOLLER/PHOENIX       | Propyl-4-hydroxybenzoat | 5080/11130214 | 1        |
| Gatt-Koller               | Propyl-4-hydroxybenzoat | 1800302       | 1        |
| Gehe 5.3.14               | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100215      | 1        |
| Gehe                      | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259505      | 1        |
| Hänseler                  | Propyl-4-hydroxybenzoat |               | 1        |
| Noweda                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373505      | 1        |
| Noweda                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359005      | 1        |
| Noweda                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 14359020      | 1        |
| Noweda                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343101      | 1        |
| Noweda                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343105      | 1        |
| PHOENIX 10.03.2014        | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373526      | 1        |
| Phoenix                   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 13100215      | 1        |
| Phoenix                   | Propyl-4-hydroxybenzoat | 19073203      | 1        |
| Phönix 14.01.2014         | Propyl-4-hydroxybenzoat | 11373526      | 1        |
| Phönix                    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 17343108      | 1        |
| Sanacorp                  | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259505      | 1        |
| Sanacorp                  | Propyl-4-hydroxybenzoat | 16259516      | 1        |
| Sanacorp                  | Propyl-4-hydroxybenzoat | 191700004     | 1        |
| Sanacorp                  | Propyl-4-hydroxybenzoat | AKD3          | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll    | Propyl-4-hydroxybenzoat | 84/11         | 1        |

- 221 861 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 47 237 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 298             | 3              | 221 861         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,0033 % (> 98,0066 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20981     | 20981              | 0,00                      | 179,17                          |
| 21758     | 26367              | 11,12                     | 172,20                          |
| 22754     | 22754              | 0,00                      | 189,44                          |
| 22765     | 22765              | 0,00                      | 185,61                          |
| 24497     | 24497              | 0,00                      | 196,71                          |
| 26367     | 26367              | 0,00                      | 186,75                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Propyphenazon</b>                                            |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20805-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Propyphenazonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Propyphenazon           | 6     | 4     | 34    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Phenazon      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylbutazon | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Griseofulvin | 86,07                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Propyphenazon | 12039103         | 20805     | 40       | 1402051    |
| Caelo     | Propyphenazon | 13332206         | 21454     | 60       | 20131009   |
| Caelo     | Propyphenazon | 23000810002      | 26747     | 40       | 20230526   |
| Caelo     | Propyphenazon | 23000810002      | 26747SI   | 20       | 20230526   |
| Fagron    | Propyphenazon | 16E02-B08-327928 | 23261     | 40       | 20160602   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Propyphenazon | 16H25-B01-334972 | 23922     | 40       | 20161227   |
| Fagron    | Propyphenazon | 20C20-B08-202174 | 25492     | 40       | 20200326   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Propyphenazon | 15348908         | 23254     | 40       |
| Caelo     | Propyphenazon | 172776           | 23861     | 40       |
| Caelo     | Propyphenazon | 190190           | 24528     | 40       |
| Fagron    | Propyphenazon | 23G05-B08-229442 | 26904     | 40       |
| Fagron    | Propyphenazon | 23G05-B08-229442 | 26904SI   | 20       |

- 174 063 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 80 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|---------------|------------------|----------|
| Anzag                     | Propyphenazon | 19019003         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 12039101         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 12039103         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 12039112         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 13036702         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 13137104         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 13332205         | 3        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15122502         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15122504         | 3        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15122505         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348901         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348902         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348904         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348908         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348910         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348912         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348913         | 6        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 15348914         | 2        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 17351302         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 17351304         | 4        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 17351305         | 1        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 190190003        | 4        |
| Caelo                     | Propyphenazon | 19019003         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyphenazon | 17351304         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Propyphenazon | 21000426002      | 1        |
| Caleo/Direkt              | Propyphenazon | 19019003         | 1        |
| Caleo/Noweda              | Propyphenazon | 15348913         | 1        |
| Euro OTC                  | Propyphenazon |                  | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13B12-B02-297171 | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K20-B03        | 2        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K20-B03-302291 | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K20-B03-311715 | 3        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13k20-b03-319137 | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K20B03319137   | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K20-B03-319137 | 3        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 13K-B03-319137   | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 16E02-B08-327928 | 2        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 17G03-B01-347588 | 4        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 20A15-B04-196781 | 1        |
| Fagron                    | Propyphenazon | 20C20-B08-202174 | 1        |
| Fargon                    | Propyphenazon | 11H31-N07        | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix     | Propyphenazon | 419/02123112     | 1        |
| Gatt-Koller               | Propyphenazon | 1800011          | 1        |
| Nachprüfung vom 31.0. ... | Propyphenazon | 13B12-B02-297171 | 1        |
| Pharmachem                | Propyphenazon | 15348913         | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau   | Propyphenazon | 12039103         | 1        |

- 222 082 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 269 Chargen von 719 weiteren Substan-



zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyphenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 180             | 0              | 174 063         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 80              | 0              | 222 082         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20805     | 20805              | 0,00                      | 104,20                          |
| 21454     | 20805              | 14,10                     | 103,51                          |
| 23261     | 20805              | 17,47                     | 109,20                          |
| 23922     | 20805              | 24,34                     | 112,00                          |
| 25492     | 20805              | 17,82                     | 106,57                          |
| 26747     | 20805              | 20,48                     | 108,24                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pyridoxal-5-phosphat</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20830-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-phosphat; Pyridoxali phosphas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pyridoxal-5-phosphat    | 9     | 5     | 11    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere                 | 51,33                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumcitrat             | >50                    | 76,52                          |
| Levocarnitin              | >50                    | 177,43                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 190,16                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 204,08                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 209,84                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 311,67                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 368,00                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 494,38                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 498,07                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 516,88                         |
| Tetracain                 | >50                    | 518,88                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 555,20                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 659,94                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 838,12                         |
| Valin                     | >50                    | 1084,55                        |
| Triclosan                 | >50                    | 1152,50                        |
| Amifampridin              | >50                    | 1328,71                        |
| Saccharose                | >50                    | 1542,19                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1302029-01 | 20830     | 40       | 8897       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1302029-01 | 21097     | 40       | 20130315   |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1701015    | 23133     | 40       | 20170220*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1701015-01 | 23276     | 40       | 20170220   |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1808030    | 24329     | 40       | 20181019*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1902022    | 24542     | 40       | 20190320*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1908001    | 24833     | 40       | 20190903*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1910027    | 24923     | 40       | 20191217*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2102013    | 25594     | 40       | 20210317*  |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2104017    | 25674     | 40       | 20210602*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 1711030 | 23877     | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2001043 | 25130     | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2003038 | 25151     | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2110012 | 25876     | 50       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2211016 | 26589     | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2110012 | 25876SI   | 10       |
| Euro OTC  | Pyridoxal-5-phosphat | 2211016 | 26589SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz             | Charge     | Spektren |
|---------------|----------------------|------------|----------|
| Denk          | Pyridoxal-5-phosphat | 20171202   | 1        |
| Denk          | Pyridoxal-5-phosphat | C041402802 | 1        |
| EuRho         | Pyridoxal-5-phosphat | 2003038-01 | 4        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1701015-01 | 3        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1711030-01 | 2        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1808030    | 1        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1808030-01 | 2        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1808030-02 | 4        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1902022-01 | 1        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 1908001-01 | 4        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 2003038-01 | 1        |
| Euro OTC      | Pyridoxal-5-phosphat | 2003038-02 | 1        |
| Fagron        | Pyridoxal-5-phosphat | 2001043-01 | 1        |
| Inresa Arznei | Pyridoxal-5-phosphat | 13100411   | 1        |

- 222 135 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 295 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxal-5-phosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 27              | 0              | 222 135         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 77,7778 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20830     | 20830              | 0,00                      | 90,95                           |
| 21097     | 20830              | 6,91                      | 84,91                           |
| 23133     | 23133              | 0,00                      | 81,14                           |
| 23276     | 20830              | 14,76                     | 97,35                           |
| 24329     | 24329              | 0,00                      | 166,37                          |
| 24542     | 24542              | 0,00                      | 127,92                          |
| 24833     | 24833              | 0,00                      | 131,75                          |
| 24923     | 24923              | 0,00                      | 146,43                          |
| 25594     | 25594              | 0,00                      | 131,00                          |
| 25674     | 25674              | 0,00                      | 123,23                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Pyridoxinhydrochlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20440-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Pyridoxinhydrochlorid   | 8     | 11    | 55    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bromhexinhydrochlorid    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Oxybuprocainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 119,98                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 14262302   | 21675     | 60       | 20141002   |
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 162225     | 22770     | 40       | 20160825*  |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1401044-01 | 21678     | 60       | 20140221   |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1407009-01 | 21773     | 60       | 20140807   |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1507012    | 21846     | 60       | 20150721*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1601039          | 22300     | 60       | 20160203*  |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 2211006          | 26439     | 40       | 20221125*  |
| Fagron    | Pyridoxinhydrochlorid | 22B07-B25-218396 | 26145     | 40       | 20220423   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 180287           | 24024                | 40       |
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 21004047002      | 25973                | 40       |
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 23001551         | 26839                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1604063          | 22569                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1608035          | 22798                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1710014          | 23735                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1806022-01       | 24189                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 1908009          | 24838                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 2107011          | 25778                | 50       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 2204009          | 26227                | 40       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 2309025          | 27001                | 40       |
| Caelo     | Pyridoxinhydrochlorid | 21004047002      | 25973SI              | 10       |
| Euro OTC  | Pyridoxinhydrochlorid | 2204009          | 26227SI              | 20       |
| Fagron    | Pyridoxinhydrochlorid | 22B07-B25-218396 | 26145SI <sup>†</sup> | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 743 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 115 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz              | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|-------------|----------|
|                         | Pyridoxinhydrochlorid | 21004047010 | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 11021406    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 11197009    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 12102510    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 12214102    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 12214119    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 13102509    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 13102510    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 13102516    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 14262302    | 3        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 14262306    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 15218702    | 6        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 15218707    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 15218709    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 15218710    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 15218713    | 3        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222501    | 5        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222504    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222506    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222514    | 3        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222515    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222520    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 16222521    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 18028703    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 18217603    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 18217614    | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 19091203    | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 20003108002 | 2        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 20003108003 | 1        |
| Caelo                   | Pyridoxinhydrochlorid | 21004047002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 11197009    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 12214102    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 12214110    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 12214115    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 12214119    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 18217608         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Pyridoxinhydrochlorid | 19091203         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 18217603         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 18217606         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 18217608         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 190912002        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 19091203         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 19091204         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pyridoxinhydrochlorid | 21004047002      | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1110001-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1206022-02       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1601039-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1604063-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 160803501        | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1608035-02       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 17001401         | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1710014-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1806022-01       | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 180602202        | 1        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 1908009-02       | 5        |
| Euro OTC                | Pyridoxinhydrochlorid | 2204009-01       | 1        |
| euro-oct                | Pyridoxinhydrochlorid | UQ60313085/0     | 1        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | 12e02-n02        | 1        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | 1608035-01       | 1        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | 20A29-F10-369782 | 1        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | 21A25-F01-376555 | 2        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | 21I01-B02-213683 | 1        |
| Fagron                  | Pyridoxinhydrochlorid | L13080030        | 1        |
| Farmalabor              | Pyridoxinhydrochlorid | P1701531-000     | 1        |

- 222 047 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 252 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 500             | 0              | 173 743         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 115             | 0              | 222 047         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 94,7826 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21675     | 21846              | 8,44                      | 208,97                          |
| 21678     | 21846              | 8,76                      | 208,49                          |
| 21773     | 21846              | 1,82                      | 211,80                          |
| 21846     | 21846              | 0,00                      | 211,37                          |
| 22300     | 22300              | 0,00                      | 212,03                          |
| 22770     | 22770              | 0,00                      | 211,51                          |
| 26145     | 21846              | 11,21                     | 211,30                          |
| 26439     | 26439              | 0,00                      | 209,94                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Quetiapinfumarat                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005949-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Quetiapinfumarat; Quetiapini fumaras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Quetiapinfumarat        | 2     | 1     | 0     |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Sulpirid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 147,27                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz         | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Hetero Dru... | Quetiapinfumarat | QU22040055 | 26402     | 40       | 20220510   |
| ZCL Chemic... | Quetiapinfumarat | QTP4206421 | 25834     | 50       | 2301088    |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 041 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant          | Substanz         | Charge     | Proben-ID            | Spektren |
|--------------------|------------------|------------|----------------------|----------|
| ZCL Chemicals Ltd. | Quetiapinfumarat | QTP4214921 | 25899                | 50       |
| Hetero Drugs Ltd.  | Quetiapinfumarat | QU22040055 | 26402SI <sup>†</sup> | 20       |
| ZCL Chemicals Ltd. | Quetiapinfumarat | QTP4206421 | 25834SI <sup>†</sup> | 10       |
| ZCL Chemicals Ltd. | Quetiapinfumarat | QTP4214921 | 25899SI              | 10       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Quetiapinfumarat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 90              | 0              | 149 041         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 79              | 11             | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Quetiapinfumarat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 87,7778 % (> 84,4444 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25834     | 25834              | 0,00                      | 226,66                          |
| 26402     | 25834              | 19,13                     | 237,85                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Resorcin</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20938-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum; Resorcinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Resorcin                | 8     | 3     | 101   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Hydrochinon        | 36,37                  | –                              |
| Natriumcromoglicat | 97,45                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Resorcin | 13293108         | 21471     | 60       | AR-15-FG-006906-01 |
| Caelo     | Resorcin | 161533           | 22632     | 40       | 20160524*          |
| Caelo     | Resorcin | 182166           | 25196     | 40       | 20181114*          |
| Caelo     | Resorcin | 22002981         | 26504     | 40       | 20221014*          |
| Caelo     | Resorcin | 22002981         | 26504SI   | 20       | 20221014*          |
| Caelo     | Resorcin | 23001796         | 26969     | 40       | 20230814*          |
| Caelo     | Resorcin | 23001796         | 26969SI   | 20       | 20230814*          |
| Fagron    | Resorcin | 12G24-N04        | 20938     | 40       | 1401462            |
| Fagron    | Resorcin | 13I18-B09-291533 | 21706     | 40       | 20130606           |
| Fagron    | Resorcin | 19J21-B16-195450 | 25171     | 40       | 20191105           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 145 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Resorcin | 20003735         | 25736              | 50       |
| Caelo     | Resorcin | 21004158         | 26005              | 40       |
| Fagron    | Resorcin | 17H03-B11-338899 | 23921              | 40       |
| Caelo     | Resorcin | 21004158         | 26005SI            | 10       |
| Fagron    | Resorcin | 13I18-B09-291533 | 21706 <sup>†</sup> | 5        |

- 174 098 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 236 Spektren von 158 *Apo-Ident*-Kunden aus 105 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 101 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------|------------------|----------|
|                           | Resorcin | 21004158008      | 2        |
|                           | Resorcin | 90972            | 1        |
| Anzag                     | Resorcin | 18216615         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 10111210         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 10218809         | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 11309610         | 4        |
| Caelo                     | Resorcin | 11d29-n14        | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 12255614         | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 12G24-N04        | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 13/18-B19-291534 | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 13293103         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 13293110         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 13293115         | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 15009502         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 15009507         | 8        |
| Caelo                     | Resorcin | 15009511         | 4        |
| Caelo                     | Resorcin | 15009515         | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 15K24-B02-317584 | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16/13082         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16153306         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16153307         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16153309         | 8        |
| Caelo                     | Resorcin | 16153312         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16153313         | 5        |
| Caelo                     | Resorcin | 16271807         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 16D29-B01        | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18015601         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18015603         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18111703         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18130901         | 3        |
| Caelo                     | Resorcin | 182166002        | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216601         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216603         | 7        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216607         | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216609         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216610         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216611         | 7        |
| Caelo                     | Resorcin | 18216615         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 18B08-B05-347787 | 3        |
| Caelo                     | Resorcin | 19061305         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 19J21-16-I95450  | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 20003735002      | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 20003735007      | 2        |
| Caelo                     | Resorcin | 2003735006       | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 2041512          | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 206370-0003      | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 21004158004      | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 24092001         | 1        |
| Caelo                     | Resorcin | 5052             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Resorcin | 18216603         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Resorcin | 182166002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/L30  | Resorcin | 21000873008      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Resorcin | 18216601         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz | Charge                    | Spektren |
|----------------------|----------|---------------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 18216607                  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 18216609                  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 18216611                  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 18216613                  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 20003735005               | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 20003735006               | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Resorcin | 20003735007               | 1        |
| Euro OTC             | Resorcin | 11/13-N02                 | 1        |
| Euro OTC             | Resorcin | 16D29-B01-329760          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 10B01-N06                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 11/13-N02                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 11/13-no2                 | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 1112013A                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 118b09291534              | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 11A19-N09                 | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 11L19-N19                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 12G24-N004                | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 12g24-N04                 | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 12G24-N04                 | 9        |
| Fagron               | Resorcin | 12K30-N03                 | 4        |
| Fagron               | Resorcin | 13/17071                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 13/18-B09-291534          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 13E24-N10                 | 8        |
| Fagron               | Resorcin | 13I18-B09                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 13I18-B09-291533          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 13I18-B09-291534          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 14/15-B02-307749          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 14/16062                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 14/19050                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 1415B02307749             | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 14G10B06                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 14G10-B06-296296          | 7        |
| Fagron               | Resorcin | 14G10-B06-296297          | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 14J15-B02                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 14J15-B02-307749          | 5        |
| Fagron               | Resorcin | 15/18082                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 15K24-B02-317584          | 3        |
| Fagron               | Resorcin | 1613082                   | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 16D29-B01                 | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 16d29b01323046            | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 16D29-B01-323046          | 5        |
| Fagron               | Resorcin | 16D29-B01-329760          | 3        |
| Fagron               | Resorcin | 16d29b01332738            | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 16D29-B01-332738          | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 17H03-B11-338899          | 3        |
| Fagron               | Resorcin | 17H03-B11-342399          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 18/19081                  | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 18B08-B05-347787          | 5        |
| Fagron               | Resorcin | 18K20-B01-355679          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 19J21-B16195450           | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 19J21-B16-195450          | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 20E07-B09-200551          | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 20129-B13                 | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 20L29-B13                 | 2        |
| Fagron               | Resorcin | 20L29-B13-204180          | 5        |
| Fagron               | Resorcin | 211217 (20L29-B13-204180) | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 2112I-02170               | 1        |
| Fagron               | Resorcin | 88735                     | 1        |
| Fagron               | Resorcin | B09-2005501               | 1        |
| Fagron               | Resorcin | B16-1954500               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz | Charge           | Spektren |
|------------------------|----------|------------------|----------|
| Fargon/ Phönix         | Resorcin | 16D29-B01-323046 | 1        |
| Fargon                 | Resorcin | 15K24-B02-317584 | 1        |
| Gehe                   | Resorcin | 11L13-N02        | 1        |
| Gehe                   | Resorcin | 13E24-N10        | 1        |
| L12                    | Resorcin | 16153306         | 1        |
| Noweda/Fargon          | Resorcin | 16029-B01-329760 | 1        |
| Noweda                 | Resorcin | 1318b09291533    | 1        |
| Noweda                 | Resorcin | 13E24-N10        | 1        |
| Noweda                 | Resorcin | 14G10-B06-296    | 1        |
| Noweda                 | Resorcin | 2003735007       | 1        |
| Phoenix WE: 13.07.2015 | Resorcin | 14G10-B06-296296 | 1        |
| Phoenix goettin        | Resorcin | 13I18-B09-291534 | 1        |
| Phönix Gotha           | Resorcin | 14G10-B06-296296 | 1        |
| Phönix                 | Resorcin | 20L29-B13        | 1        |
| Sanacorp               | Resorcin | 16D29-B01-323046 | 1        |
| vdl                    | Resorcin | 12G24-N04        | 1        |

- 221 926 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 204 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resorcin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 145             | 0              | 174 098         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 235             | 1              | 221 926         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,8621 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,5763 % (> 98,3051 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20938     | 20938              | 0,00                      | 49,91                           |
| 21471     | 21471              | 0,00                      | 45,28                           |
| 21706     | 21471              | 7,65                      | 41,24                           |
| 22632     | 22632              | 0,00                      | 44,76                           |
| 25171     | 21471              | 11,22                     | 40,88                           |
| 25196     | 25196              | 0,00                      | 43,91                           |
| 26504     | 26504              | 0,00                      | 41,56                           |
| 26969     | 26969              | 0,00                      | 56,42                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ribavirin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 22346-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Ribavirin; Ribavirinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ribavirin               | 2     | 2     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 92,90                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Ribavirin | 1308001 | 22382     | 45       | 20130902*  |
| Euro OTC  | Ribavirin | 1604012 | 22528     | 40       | 20160428*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 046 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge     | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Ribavirin | 1304027-01 | 22346     | 45       |
| Euro OTC  | Ribavirin | 1304027-02 | 23023     | 40       |

- 174 158 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ribavirin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 85              | 0              | 149 046         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 85              | 0              | 174 158         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 92,9412 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,9412 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22382     | 22382              | 0,00                      | 217,15                          |
| 22528     | 22528              | 0,00                      | 237,40                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR



bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Riboflavin**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20409-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Riboflavin              | 12    | 11    | 63    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Griseofulvin               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Riboflavinphosphat-Natrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 32,77                  | 11,27                          |
| Riboflavinphosphat-Natrium               | 33,00                  | –                              |
| Natriumcromoglicat                       | 69,43                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Bacitracin                               | >50                    | 30,51                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 31,58                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 44,59                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 54,07                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 57,68                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 60,56                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 63,37                          |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 63,77                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 76,74                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 76,78                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 79,56                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 100,94                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 104,48                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 104,54                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 115,11                         |
| Estriol                                  | >50                    | 115,69                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Methylcobalamin                          | >50                    | 118,63                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 125,21                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 157,66                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 158,63                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 166,02                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 202,29                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 275,72                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 294,12                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 306,69                         |
| Fructose                                 | >50                    | 320,69                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 351,12                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 353,70                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Riboflavin | 12003317         | 20925     | 40       | 1405155            |
| Caelo     | Riboflavin | 13305203         | 21389     | 60       | AR-15-FG-005686-01 |
| Caelo     | Riboflavin | 14322008         | 22492     | 40       | AR-16-FG-013669-01 |
| Caelo     | Riboflavin | 21000916         | 25654     | 40       | 20210408*          |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1701050          | 23004     | 40       | 20170214*          |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1701050-01       | 23091     | 40       | 20170214           |
| Euro OTC  | Riboflavin | 2002026          | 25157     | 40       | 20200512*          |
| Euro OTC  | Riboflavin | 2102005          | 25600     | 40       | 20210330*          |
| Fagron    | Riboflavin | 13D02-N03        | 20825     | 40       | AR-15-FG-000733-01 |
| Fagron    | Riboflavin | 13D02-N03        | 20914     | 40       | 20130405           |
| Fagron    | Riboflavin | 15G20-B13-310997 | 21955     | 60       | 20150819           |
| Fagron    | Riboflavin | 16B18-B06-319026 | 22655     | 40       | AR-16-FG-014466-01 |
| Fagron    | Riboflavin | 17G14-B05-337885 | 23714     | 40       | AR-18-FG-000141-01 |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 148 571 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Riboflavin | 15330708         | 23579     | 40       |
| Caelo     | Riboflavin | 172722           | 23649     | 40       |
| Caelo     | Riboflavin | 192609           | 24884     | 40       |
| Caelo     | Riboflavin | 22003300         | 26473     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1707017          | 23612     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1801018          | 23880     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1809004          | 24297     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 1810005          | 24307     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 2009015          | 25423     | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavin | 2210022          | 26437     | 40       |
| Fagron    | Riboflavin | 22D13-B02-219504 | 26398     | 40       |
| Caelo     | Riboflavin | 22003300         | 26473SI   | 20       |
| Fagron    | Riboflavin | 22D13-B02-219504 | 26398SI   | 20       |

- 173 763 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 110 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 63 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz   | Charge            | Spektren |
|-------------------------|------------|-------------------|----------|
|                         | Riboflavin | 20004481001       | 1        |
|                         | Riboflavin | 22003300001       | 1        |
| Anzag/Anzag 11.09.18    | Riboflavin | 18B22-B01-347142  | 1        |
| Caelo                   | Riboflavin | 15330708          | 2        |
| Caelo                   | Riboflavin | 17272204          | 2        |
| Caelo                   | Riboflavin | 17G14-B05-337885  | 1        |
| Caelo                   | Riboflavin | 21000916002       | 2        |
| Caelo                   | Riboflavin | 21000916003       | 1        |
| Caelo                   | Riboflavin | 21000916007       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Riboflavin | 19000560002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Riboflavin | 18123401          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Riboflavin | 19000560002       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Riboflavin | 21000916002       | 1        |
| EuRho                   | Riboflavin | 1810005-01        | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | 1701050-02        | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | 1707017-01        | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | 19G17-B07         | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | 2102005-02        | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | L1210048-01       | 1        |
| Euro OTC                | Riboflavin | L1305039-01       | 1        |
| Fagr9n 06.11.19         | Riboflavin | 19F10B07191754    | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 11K02-N01         | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 13J29-B04-287533  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 13J29-B04-287534  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 14B03B07292071    | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 14E01-B10-296718  | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 14K03-B04-304718  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 15G20-B13-310997  | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 15I09-B02-315216  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 167720-0005       | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16B18_b06_319026  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16B18-B06-321484  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16E18-B05-325274  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16E-18-B05-325274 | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16I12-B05-329618  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 16J12-B05-329618  | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 1701050-01        | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 17G14-B05-337885  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 17H10-B06-340170  | 3        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18822-B01-347142  | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18D05-B04         | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18D05B04349962    | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18J10-B01         | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18J10-B01-355004  | 4        |
| Fagron                  | Riboflavin | 18J10-B01-356142  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19F10-B07-191754  | 4        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19F-10-B07-191754 | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19g17-b07-192788  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19G17-B07-192788  | 5        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19G17-B07-200577  | 5        |
| Fagron                  | Riboflavin | 19GT-B07-192788   | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | 20a14-b04-196790  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 20A14-B04-196790  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 20A14-B04-196790  | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 21A14-B03-210578  | 6        |
| Fagron                  | Riboflavin | 21D07-B10-218559  | 3        |
| Fagron                  | Riboflavin | 22B26-B01         | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | 22D13-B02         | 3        |
| Fagron                  | Riboflavin | 22D13-B02-219504  | 3        |
| Fagron                  | Riboflavin | B04-1967900       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Riboflavin | B04-1967900      | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | B07-2005707      | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | RIB3061HF        | 2        |
| Fagron                  | Riboflavin | UQ00510683       | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | UQ60910194       | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | UQ70210050       | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | UQ80810145       | 1        |
| Fagron                  | Riboflavin | UQ90410074       | 1        |
| Gatt-Koller             | Riboflavin | 1803007          | 1        |
| Noweda                  | Riboflavin | 18J10-B01-355004 | 1        |
| Noweda                  | Riboflavin | 19F01-B07-191754 | 1        |
| Vdl 09.05.14;Preis 7,45 | Riboflavin | 13305203/15R05   | 1        |

- 222 052 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 240 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 560             | 0              | 148 571         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 480             | 0              | 173 763         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 109             | 1              | 222 052         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,0909 % (> 96,3636 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig



geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20825     | 20825              | 0,00                      | 85,83                           |
| 20914     | 20825              | 14,92                     | 85,89                           |
| 20925     | 20925              | 0,00                      | 92,23                           |
| 21389     | 21389              | 0,00                      | 92,91                           |
| 21955     | 21389              | 12,74                     | 95,92                           |
| 22492     | 22492              | 0,00                      | 101,46                          |
| 22655     | 22655              | 0,00                      | 98,86                           |
| 23004     | 23004              | 0,00                      | 90,79                           |
| 23091     | 23714              | 19,93                     | 94,12                           |
| 23714     | 23714              | 0,00                      | 97,18                           |
| 25157     | 25157              | 0,00                      | 91,64                           |
| 25600     | 25600              | 0,00                      | 112,23                          |
| 25654     | 25654              | 0,00                      | 101,67                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Riboflavinphosphat-Natrium</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20948-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrii lactoflavini phosphoricum; Riboflavini natrii phosphas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 8     | 3     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Riboflavin                              | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat      | 40,34                  | –                              |
| Carbomere               | 41,46                  | 44,49                          |
| Magnesiumcitrat         | 47,47                  | 35,21                          |
| ⋮                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat | >50                    | 109,17                         |
| Gentamicinsulfat        | >50                    | 112,25                         |
| Neomycinsulfat          | >50                    | 221,21                         |
| Tobramycinsulfat        | >50                    | 290,03                         |
| Zinkgluconat            | >50                    | 345,84                         |
| Natriumtetraborat       | >50                    | 658,22                         |
| Finasterid              | >50                    | 735,94                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Riboflavinphosphat-Natrium | 2306014          | 26856     | 40       | 20230831*          |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 13I26-N06        | 20948     | 40       | 1403705            |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 15J02-B03-313137 | 22269     | 60       | AR-16-FG-009883-02 |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 17A03-B01-335897 | 23713     | 40       | AR-18-FG-000920-01 |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 20L02-B02-202655 | 25494     | 40       | 2105284            |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 21E19-B01-213684 | 26162     | 40       | 20210702           |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 22D20-B02-221099 | 26461     | 40       | 20220625           |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 23E16-B05-229478 | 26829     | 40       | 20230602           |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 23E16-B05-229478 | 26829SI   | 20       | 20230602           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 165 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Riboflavinphosphat-Natrium | 2302008          | 26659                | 40       |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 14J31-B07-300519 | 21707                | 45       |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 17H03-B13-347175 | 24113                | 40       |
| Euro OTC  | Riboflavinphosphat-Natrium | 2302008          | 26659SI              | 20       |
| Fagron    | Riboflavinphosphat-Natrium | 21E19-B01-213684 | 26162SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174078 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|---------------|----------------------------|------------------|----------|
| Fagron        | Riboflavinphosphat-Natrium | 20H27            | 1        |
| Fagron        | Riboflavinphosphat-Natrium | 20H27-B07-201994 | 1        |
| Fagron        | Riboflavinphosphat-Natrium | 20L02-B02-202655 | 1        |
| Fagron        | Riboflavinphosphat-Natrium | 21E19-B01-213684 | 2        |
| Sigma Aldrich | Riboflavinphosphat-Natrium | MKCG3538         | 1        |

- 222156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavinphosphat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148771          |
| <b>Typ B</b> | 0              | 165             | 0              | 174078          |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222156          |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,3636 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20948     | 20948              | 0,00                      | 52,70                           |
| 22269     | 22269              | 0,00                      | 66,96                           |
| 23713     | 23713              | 0,00                      | 93,42                           |
| 25494     | 25494              | 0,00                      | 99,09                           |
| 26162     | 25494              | 17,65                     | 113,81                          |
| 26461     | 25494              | 9,83                      | 102,71                          |
| 26829     | 25494              | 47,04                     | 129,82                          |
| 26856     | 26856              | 0,00                      | 82,69                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat</b>                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10002307-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat; Ropivacaini hydrochloridum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe           | Typ A | Typ B | Typ C |
|-----------------------------------|-------|-------|-------|
| Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat | 5     | 2     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                 | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Bupivacainhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocain                        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lidocainhydrochlorid-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Prilocain                       | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Procainhydrochlorid             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 87,92                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 181569           | 24871     | 40       | 20180802*  |
| Euro OTC  | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 1707006          | 23704     | 40       | 20171013*  |
| Euro OTC  | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 1903027          | 24607     | 40       | 20190416*  |
| Fagron    | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 20117-F09-375251 | 25920     | 40       | 2204443    |
| Fagron    | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 22D25-B06        | 26444     | 40       | 20220812*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 191139  | 24872     | 40       |
| Euro OTC  | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 2106016 | 25919     | 40       |
| Euro OTC  | Ropivacainhydrochlorid-Mo... | 2106016 | 25919SI   | 10       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 23704     | 23704                  | 0,00                         | 184,75                             |
| 24607     | 24607                  | 0,00                         | 179,01                             |
| 24871     | 24871                  | 0,00                         | 174,61                             |
| 25920     | 25920                  | 0,00                         | 169,24                             |
| 26444     | 26444                  | 0,00                         | 175,79                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Saccharin-Natrium</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20200-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum; Saccharinum solubile

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Saccharin-Natrium       | 9     | 5     | 70    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                        | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| Tosylchloramid-Natrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Chinolingelb                          | 84,42                  | 21,06                          |
| ⋮                                     | ⋮                      | ⋮                              |
| Thalidomid                            | >50                    | 102,44                         |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 116,78                         |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 130,75                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 153,35                         |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 165,22                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 230,05                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 231,40                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 242,91                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 312,80                         |
| Kaliumsorbat                          | >50                    | 429,91                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 172110           | 23643     | 40       | 20170831*          |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 162210           | 23857     | 39       | 20160811*          |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 172592           | 24409     | 40       | 20171206*          |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 19000658         | 25214     | 40       | 20200121*          |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 21003326         | 26008     | 40       | 20220105*          |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 13I20-B06-291654 | 23020     | 40       | AR-17-FG-012457-01 |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 14F30-B02-296322 | 23452     | 40       | AR-17-FG-022421-01 |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 14F30-B02-296322 | 23453     | 40       | AR-18-FG-007117-02 |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 18L06-B01-361488 | 25178     | 40       | 20190130           |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 22K28-B09-221810 | 26615     | 40       | 20230112           |
| Fagron    | Saccharin-Natrium | 22K28-B09-221810 | 26615SI   | 20       | 20230112           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 419 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 712 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 15087704 | 22769                | 40       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 182104   | 24381                | 40       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 190964   | 24499                | 40       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 22003584 | 26489                | 40       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 23000898 | 26701                | 40       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 21003326 | 26008SI <sup>†</sup> | 10       |
| Caelo     | Saccharin-Natrium | 22003584 | 26489SI              | 20       |

- 174013 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 403 Spektren von 295 *Apo-Ident*-Kunden aus 73 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz          | Charge      | Spektren |
|--------------------------|-------------------|-------------|----------|
|                          | Saccharin-Natrium |             | 1        |
|                          | Saccharin-Natrium | 21003326011 | 1        |
|                          | Saccharin-Natrium | 21003326015 | 2        |
|                          | Saccharin-Natrium | 21003326024 | 1        |
| 17270001                 | Saccharin-Natrium | 17211002    | 1        |
| Alliance Healthcare      | Saccharin-Natrium | 20004198009 | 1        |
| Cael Sanacorp 05.02.2016 | Saccharin-Natrium | 15087703    | 1        |
| Caeleo/ Krieger          | Saccharin-Natrium | 17329407    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium |             | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 11025605    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 11025610    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 11172805    | 2        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 11172814    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 12139803    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 1236207     | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 12362607    | 3        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 13205411    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 13205414    | 3        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 13205417    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 1402970     | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 14029705    | 6        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 14029707    | 3        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 14029709    | 1        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 14029710    | 3        |
| Caelo                    | Saccharin-Natrium | 14213402    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz          | Charge               | Spektren |
|---------------------------|-------------------|----------------------|----------|
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 14213405             | 5        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 15084101             | 6        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 15087703             | 7        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 15087704             | 12       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 15087707             | 3        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 15087713             | 18       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 16221005             | 14       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 16221009             | 4        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 16221010             | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17211001             | 2        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17211002             | 18       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17211002P-190808-4   | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17211005             | 2        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17329309             | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17329310             | 9        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17329405             | 4        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17329407             | 11       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 17329409             | 17       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 18210407             | 12       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 19000658002          | 11       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 19000658005          | 5        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 1906403              | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 190964001            | 8        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 19096403             | 17       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 19096408             | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20000953001          | 13       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20000953003          | 2        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20000953006          | 6        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20004198004          | 2        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20004198005          | 7        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 20004198009          | 13       |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326006          | 4        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326007          | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326011          | 4        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326015          | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326019          | 4        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21003326024          | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 21092015A            | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 220905 (21003326011) | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 3414M-02206          | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 3518E-02206          | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 8121801              | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 90542309             | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | 9381714              | 1        |
| Caelo                     | Saccharin-Natrium | B190964001           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 21003326015          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 17329407             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 13205418             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 20004198005          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Saccharin-Natrium | 20004198005          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Saccharin-Natrium | 21003326019          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 20000953001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Saccharin-Natrium | 21003326011          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Saccharin-Natrium | 20000953             | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 21003326006          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 21003326006          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 19096403             | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Saccharin-Natrium | 20004198004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 20004198004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharin-Natrium | 20004198006          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz          | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 17211002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 17329310         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 17329311         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 17329409         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 18210407         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 19000658002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 190964001        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 19096403         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 20000953001      | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 20004198004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 20004198005      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 20004198009      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 21003326006      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 21003326011      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 21003326015      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharin-Natrium | 21003326019      | 5        |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Saccharin-Natrium | 190964001        | 1        |
| Caesar & Loretz Hilden    | Saccharin-Natrium | 17329407         | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Saccharin-Natrium | 20000953001      | 1        |
| Caesar Loretz             | Saccharin-Natrium | 20000953001      | 1        |
| Caesar&Lorenz             | Saccharin-Natrium | 19000658005      | 1        |
| Caesar&Loretz,Phoenix     | Saccharin-Natrium | 15084101         | 1        |
| Cealo/ Noweda             | Saccharin-Natrium | 17329407         | 1        |
| cealo                     | Saccharin-Natrium | 15087703         | 1        |
| Cealo                     | Saccharin-Natrium | 17329405         | 1        |
| Cealo                     | Saccharin-Natrium | 19000658002      | 1        |
| Euro OTC                  | Saccharin-Natrium | 15087704         | 1        |
| Euro OTC                  | Saccharin-Natrium | 15087713         | 1        |
| Fagron                    | Saccharin-Natrium | 12A13-N03        | 2        |
| Fagron                    | Saccharin-Natrium | 12K26-N09        | 1        |
| Fagron                    | Saccharin-Natrium | 13D19-N01        | 1        |
| Fagron                    | Saccharin-Natrium | SH349/12         | 1        |
| Fargon                    | Saccharin-Natrium | 12A13-N03        | 1        |
| Gehe                      | Saccharin-Natrium | 18210407         | 2        |
| Henry Lamotte/AHD         | Saccharin-Natrium | 17329405         | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft     | Saccharin-Natrium | 16221009         | 1        |
| Jenne                     | Saccharin-Natrium | 15087707         | 1        |
| Kehr                      | Saccharin-Natrium | 17329407         | 1        |
| Nachprüfung von Nove. . . | Saccharin-Natrium | 14029707         | 2        |
| Noweda                    | Saccharin-Natrium | 20000953001      | 1        |
| Noweda                    | Saccharin-Natrium | 20000953003      | 1        |
| Pharmachem                | Saccharin-Natrium | 17329407         | 1        |
| Phoenix                   | Saccharin-Natrium | 14F30-B02-296322 | 1        |
| Phönix                    | Saccharin-Natrium | 17329407         | 1        |
| Phönix                    | Saccharin-Natrium | 19000658002      | 1        |
| Sana 03.11.14 EK 3,95     | Saccharin-Natrium | 14029707         | 1        |
| sanacorp                  | Saccharin-Natrium | 13205418         | 1        |
| Sanacorp                  | Saccharin-Natrium | 17211002         | 2        |

- 221 759 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 236 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 419             | 0              | 148 712         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 230             | 0              | 174 013         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 403             | 0              | 221 759         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5680 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,3913 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 98,5112 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23020     | 23020              | 0,00                      | 176,92                          |
| 23452     | 23452              | 0,00                      | 188,27                          |
| 23453     | 23453              | 0,00                      | 189,75                          |
| 23643     | 23643              | 0,00                      | 220,48                          |
| 23857     | 23857              | 0,00                      | 220,71                          |
| 24409     | 24409              | 0,00                      | 214,38                          |
| 25178     | 23857              | 30,08                     | 210,80                          |
| 25214     | 25214              | 0,00                      | 143,18                          |
| 26008     | 26008              | 0,00                      | 155,54                          |
| 26615     | 23643              | 25,39                     | 222,49                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Saccharose**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20372-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Saccharose; Saccharum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Saccharose              | 13    | 6     | 687   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Fructose           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Lactose-Monohydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Maltodextrin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat        | 57,13                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumcitrat             | >50                    | 76,09                          |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 121,69                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 255,58                         |
| Amifampridin              | >50                    | 420,02                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 450,22                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 516,18                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 555,76                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 605,11                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 667,86                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 846,81                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 918,99                         |
| Triclosan                 | >50                    | 946,93                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 958,81                         |
| Tetracain                 | >50                    | 1146,98                        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cyproteronacetat         | >50                    | 1492,76                        |
| Norethisteronacetat      | >50                    | 1694,57                        |
| Amitriptylinhydrochlorid | >50                    | 2833,43                        |
| Valin                    | >50                    | 3858,95                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Saccharose | 13352909 | 21484     | 40       | 1410501    |
| Caelo     | Saccharose | 14340003 | 21736     | 60       | 20141114   |
| Caelo     | Saccharose | 161999   | 22615     | 40       | 20160714*  |
| Caelo     | Saccharose | 162060   | 22643     | 40       | 20160808*  |
| Caelo     | Saccharose | 163286   | 23057     | 40       | 20161219*  |
| Caelo     | Saccharose | 163081   | 23058     | 40       | 20161115*  |
| Caelo     | Saccharose | 171066   | 23297     | 40       | 20170511*  |
| Caelo     | Saccharose | 172133   | 23666     | 40       | 20170817*  |
| Caelo     | Saccharose | 173247   | 23833     | 40       | 20180117*  |
| Caelo     | Saccharose | 181582   | 24217     | 40       | 20180605*  |
| Caelo     | Saccharose | 21000656 | 25651     | 40       | 20210406*  |
| Caelo     | Saccharose | 22002704 | 26630     | 40       | 20220909*  |
| Caelo     | Saccharose | 22002704 | 26630SI   | 20       | 20220909*  |
| Caelo     | Saccharose | 23000893 | 26723     | 40       | 20230601*  |
| Caelo     | Saccharose | 23000893 | 26723SI   | 20       | 20230601*  |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 580 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 551 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Saccharose | 12146801 | 20909     | 40       |
| Caelo     | Saccharose | 181546   | 24237     | 40       |
| Caelo     | Saccharose | 182574   | 24353     | 40       |
| Caelo     | Saccharose | 182818   | 24359     | 40       |
| Caelo     | Saccharose | 192839   | 25235     | 40       |
| Caelo     | Saccharose | 190627   | 25236     | 40       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1707 Spektren von 452 *Apo-Ident*-Kunden aus 691 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 686 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz   | Charge       | Spektren |
|--------------|------------|--------------|----------|
|              | Saccharose | 13352908     | 1        |
|              | Saccharose | 21003804004  | 2        |
|              | Saccharose | 21003804012  | 4        |
|              | Saccharose | 22002704004  | 2        |
| AHD          | Saccharose | 15182805     | 1        |
| AHD          | Saccharose | 18154602     | 1        |
| AHD          | Saccharose | 18154603     | 1        |
| Audor Pharma | Saccharose | 16206102     | 1        |
| Bombastus    | Saccharose | 15156008     | 1        |
| Cael         | Saccharose | 15182804     | 3        |
| Caelo        | Saccharose |              | 1        |
| Caelo        | Saccharose | 1(192839004) | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge    | Spektren |
|-----------|------------|-----------|----------|
| Caelo     | Saccharose | 11246306  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 11246313  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 12107805  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 12107806  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 12241801  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 12241803  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 12241804  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 12241808  | 5        |
| Caelo     | Saccharose | 12241817  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 12280309  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 130031417 | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13031405  | 3        |
| Caelo     | Saccharose | 13031406  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 13031409  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13031410  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 13031414  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13031417  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 13063907  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13111706  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13352901  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 13352902  | 13       |
| Caelo     | Saccharose | 13352905  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13352908  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13352909  | 4        |
| Caelo     | Saccharose | 13352911  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 13352916  | 3        |
| Caelo     | Saccharose | 13352920  | 5        |
| Caelo     | Saccharose | 1352920   | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 14197301  | 4        |
| Caelo     | Saccharose | 14197302  | 3        |
| Caelo     | Saccharose | 14197313  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 1430009   | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 14340003  | 4        |
| Caelo     | Saccharose | 14340004  | 5        |
| Caelo     | Saccharose | 14340005  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 14340006  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 14340008  | 5        |
| Caelo     | Saccharose | 14340009  | 4        |
| Caelo     | Saccharose | 15028801  | 14       |
| Caelo     | Saccharose | 15028802  | 7        |
| Caelo     | Saccharose | 15156008  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 15182804  | 25       |
| Caelo     | Saccharose | 15182805  | 3        |
| Caelo     | Saccharose | 154460    | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 15446002  | 10       |
| Caelo     | Saccharose | 15446003  | 7        |
| Caelo     | Saccharose | 15446007  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 160499    | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16049902  | 3        |
| Caelo     | Saccharose | 16049907  | 17       |
| Caelo     | Saccharose | 16051301  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16051304  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16051305  | 2        |
| Caelo     | Saccharose | 16166003  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 162061    | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16206102  | 13       |
| Caelo     | Saccharose | 16206103  | 6        |
| Caelo     | Saccharose | 1628603   | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16305501  | 1        |
| Caelo     | Saccharose | 16325605  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo            | Saccharose      | 16328603      | 12              |
| Caelo            | Saccharose      | 16328605      | 22              |
| Caelo            | Saccharose      | 16328606      | 7               |
| Caelo            | Saccharose      | 16328607      | 22              |
| Caelo            | Saccharose      | 16351702      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 1649902       | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 17021620306   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 17042103      | 4               |
| Caelo            | Saccharose      | 17106601      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 17106603      | 56              |
| Caelo            | Saccharose      | 17106604      | 22              |
| Caelo            | Saccharose      | 17247203      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 17288702      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 17354506      | 20              |
| Caelo            | Saccharose      | 18024405      | 41              |
| Caelo            | Saccharose      | 18024407      | 4               |
| Caelo            | Saccharose      | 1802445       | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 18154602      | 15              |
| Caelo            | Saccharose      | 18154603      | 27              |
| Caelo            | Saccharose      | 18257401      | 16              |
| Caelo            | Saccharose      | 18257402      | 52              |
| Caelo            | Saccharose      | 18260801      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 18281803      | 4               |
| Caelo            | Saccharose      | 18281804      | 23              |
| Caelo            | Saccharose      | 18281810      | 2               |
| Caelo            | Saccharose      | 18329702      | 29              |
| Caelo            | Saccharose      | 18329703      | 9               |
| Caelo            | Saccharose      | 19060320648   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 19060320649   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 19060320650   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 190627001     | 3               |
| Caelo            | Saccharose      | 190627002     | 23              |
| Caelo            | Saccharose      | 19062701      | 41              |
| Caelo            | Saccharose      | 19062702      | 4               |
| Caelo            | Saccharose      | 19132301      | 2               |
| Caelo            | Saccharose      | 1928339004    | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 192839001     | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 192839002     | 5               |
| Caelo            | Saccharose      | 192839004     | 33              |
| Caelo            | Saccharose      | 192839006     | 3               |
| Caelo            | Saccharose      | 192839007     | 26              |
| Caelo            | Saccharose      | 1928839004    | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 2(192839007)  | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20001028003   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20003141002   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20003432001   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20004028001   | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20004028003   | 22              |
| Caelo            | Saccharose      | 20011401      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 20031515      | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 2100065004    | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 2100065006    | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 210006560001  | 1               |
| Caelo            | Saccharose      | 21000656001   | 22              |
| Caelo            | Saccharose      | 21000656004   | 3               |
| Caelo            | Saccharose      | 21000656006   | 11              |
| Caelo            | Saccharose      | 21000656007   | 3               |
| Caelo            | Saccharose      | 21000656010   | 10              |
| Caelo            | Saccharose      | 21003804003   | 4               |
| Caelo            | Saccharose      | 21003804004   | 10              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz   | Charge        | Spektren |
|---------------------------|------------|---------------|----------|
| Caelo                     | Saccharose | 21003804007   | 5        |
| Caelo                     | Saccharose | 21003804008   | 2        |
| Caelo                     | Saccharose | 21003804011   | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 21003804012   | 2        |
| Caelo                     | Saccharose | 21003804013   | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 2100380412    | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 21003B        | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 22002704004   | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 24061502      | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 27111802      | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 28041504      | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 28081308      | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 29081502      | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 4028003       | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 8024405       | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | 81172478      | 2        |
| Caelo                     | Saccharose | 8704717       | 1        |
| Caelo                     | Saccharose | Caelo14197301 | 1        |
| Caerol/ Sanacorp          | Saccharose | 21000656001   | 1        |
| Caerol/Sanacorp           | Saccharose | 18154603      | 1        |
| Caerlo/Gehe               | Saccharose | 15446002      | 1        |
| Caerlo/NOWEDA             | Saccharose | 21003804008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 16049907      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839006     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 190627002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 20004028003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 20004028003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Saccharose | 18257402      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Saccharose | 192839007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Saccharose | 20004028003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Saccharose | 21003804004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839006     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656007   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 18281804      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 18329703      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839004     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21003804012   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Saccharose | 20004028001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 17354506      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 190627002     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 19062701      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 192839007     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Saccharose | 21000656006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 16328605      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18154601      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18154603      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18257401      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18257402      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18281803      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18281804      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18329702      | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 18329703      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 190627001     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Saccharose | 190627002     | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 19062701         | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 19062706         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 192839001        | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 192839002        | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 192839004        | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 192839006        | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 192839007        | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 20004028003      | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21000656001      | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21000656006      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21000656007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21000656010      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21003804004      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH   | Saccharose      | 21003804007      | 6               |
| Caesar & Loretz Hilden | Saccharose      | 18257402         | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda | Saccharose      | 18329702         | 1               |
| Caesar und Loretz      | Saccharose      | 18329702         | 1               |
| Caleo/ Noweda          | Saccharose      | 17106603         | 1               |
| Calo, Hilden/ Phönix   | Saccharose      | 190627002        | 1               |
| Cealo                  | Saccharose      | 15446002         | 1               |
| Cealo                  | Saccharose      | 16206102         | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 7020407          | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 9010709          | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 9010710          | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 9020110          | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 9020510          | 1               |
| DHU                    | Saccharose      | 9050610          | 1               |
| Diamant                | Saccharose      | L24223           | 1               |
| Euro OTC               | Saccharose      | 12345            | 2               |
| Euro OTC               | Saccharose      | 16328605         | 1               |
| Euro OTC               | Saccharose      | 17106603         | 1               |
| Euro OTC               | Saccharose      | 17354506         | 1               |
| Euro OTC               | Saccharose      | 18024405         | 2               |
| Fagron                 | Saccharose      | 1011208731       | 2               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11/16-N01        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11/16-N01        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11/20-N05        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11E19-N04        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11I16-N01        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 11L09-N16        | 2               |
| Fagron                 | Saccharose      | 12-E03-M01       | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 12E29-N04        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 12G26-N01        | 2               |
| Fagron                 | Saccharose      | 13A07-N03        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 13D29-N08        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 13G03-N16        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 13G04-N01        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 13I30-N05        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 15446002         | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 16206102         | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 18082014D        | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 18257402         | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 2102308731       | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 5071201          | 1               |
| Fagron                 | Saccharose      | 5112I-02207      | 1               |
| Fargon                 | Saccharose      | 19I30-T05-079071 | 1               |
| Gehe Weiterstadt       | Saccharose      | 21003804012      | 1               |
| Gehe                   | Saccharose      | 1434006          | 1               |
| Gehe                   | Saccharose      | 15028802         | 1               |
| Gehe                   | Saccharose      | 15446003         | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Gehe                     | Saccharose      | 16328607      | 1               |
| GEHE                     | Saccharose      | 16328607      | 1               |
| Gehe                     | Saccharose      | 17106603      | 1               |
| Gehe                     | Saccharose      | 18281804      | 1               |
| Gehe                     | Saccharose      | 18329702      | 2               |
| Gehe                     | Saccharose      | 192839007     | 1               |
| Gehe                     | Saccharose      | 21000656001   | 1               |
| Gehe                     | Saccharose      | 21000656004   | 2               |
| Hanns G.Werner GmbH      | Saccharose      | 8731158       | 1               |
| Haushalt                 | Saccharose      | 123456        | 1               |
| Jenne                    | Saccharose      | 15182804      | 1               |
| Jenne                    | Saccharose      | 18257402      | 2               |
| Kaufland                 | Saccharose      | L24475        | 1               |
| Kaufland                 | Saccharose      | L24494        | 2               |
| Kehr                     | Saccharose      | 16328606      | 1               |
| Kehr                     | Saccharose      | 190627002     | 1               |
| L12                      | Saccharose      | 18154603      | 1               |
| Lebensmittelware (Edeka) | Saccharose      |               | 1               |
| Noweda                   | Saccharose      | 13352920      | 2               |
| Noweda                   | Saccharose      | 16328603      | 1               |
| Noweda                   | Saccharose      | 16328607      | 1               |
| Noweda                   | Saccharose      | 18154603      | 1               |
| Penny Markt              | Saccharose      | 201L113530100 | 3               |
| Penny Markt              | Saccharose      | L120325600    | 2               |
| Penny Markt              | Saccharose      | L120404100    | 3               |
| Penny Markt              | Saccharose      | L120612100    | 3               |
| Penny Markt              | Saccharose      | L120628000    | 3               |
| Penny                    | Saccharose      | L12513800     | 3               |
| Pfeifer/Langen           | Saccharose      | L03144N       | 1               |
| Pharmachem               | Saccharose      | 7878          | 1               |
| pharm-a-speres           | Saccharose      | 8731003       | 1               |
| pharm-a-spheres/sana...  | Saccharose      | 8731306       | 1               |
| Phoenix                  | Saccharose      | 18257402      | 1               |
| Phoenix                  | Saccharose      | 190627002     | 2               |
| Phoenix                  | Saccharose      | 192839004     | 1               |
| phoenix                  | Saccharose      | 2100656001    | 1               |
| Phönix                   | Saccharose      | 15446002      | 1               |
| phönix                   | Saccharose      | 16351701      | 1               |
| PHÖNIX                   | Saccharose      | 17106603      | 1               |
| Phönix                   | Saccharose      | 18154603      | 3               |
| Phönix                   | Saccharose      | 192839004     | 2               |
| ROHA                     | Saccharose      | 130090        | 1               |
| Salvator Apotheke        | Saccharose      | R2229455M     | 1               |
| Sanacorp/Caela           | Saccharose      | 17106603      | 1               |
| Sanacorp                 | Saccharose      | 14197301      | 1               |
| Sanacorp                 | Saccharose      | 14340005      | 1               |
| Sanacorp                 | Saccharose      | 17106603      | 1               |
| Sanacorp                 | Saccharose      | 192839007     | 1               |
| Sanacorp                 | Saccharose      | AKD5          | 1               |
| Soldan                   | Saccharose      |               | 1               |
| Soldan                   | Saccharose      | 232027        | 1               |
| Soldan                   | Saccharose      | 243983        | 1               |
| Spagyra Österreich       | Saccharose      | 15112321097   | 1               |
| Spagyra Österreich       | Saccharose      | 21102920359   | 1               |
| Spagyra/Österreich       | Saccharose      | 10070521044   | 1               |
| Spagyra/Österreich       | Saccharose      | 12112721050   | 1               |
| Spagyra/Österreich       | Saccharose      | 13021920149   | 1               |
| Spagyra/Österreich       | Saccharose      | 13050621774   | 1               |
| Spagyra/Österreich       | Saccharose      | 13091920456   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 13102520353   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 13111121193   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14010721509   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14012420377   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14041421810   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14050621091   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14060353342   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14060353343   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14070721041   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 14071421137   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 16122820921   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 1624          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17020820810   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17020820816   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17021620307   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17021620309   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17022022188   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17032120927   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17032321132   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17032820797   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17041821026   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17041821027   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17070320627   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17091520139   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17092620773   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 17121420710   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 1721420709    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18021921250   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18032320385   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18032320386   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18032320387   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18032320388   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18041120712   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18041180714   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18042720542   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18042720555   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18051421069   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18051421071   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18072420037   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18090520787   | 3               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18090520788   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18090520789   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18091020640   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18092720503   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 1809272503    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18111921057   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18112920404   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18120520314   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18120720497   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18121320236   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 18121320237   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320203   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320204   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320205   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320207   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320208   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19010320209   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19011421251   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19020521071   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19020521072   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19043020816   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19060620656   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19060720528   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19060720530   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19060720880   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19062120093   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19071020656   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19071020657   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19071020658   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19071020659   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19080520520   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19080720443   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19082621169   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19082621170   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19082621174   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19082621175   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 1910320206    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19110420478   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19110720552   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 19112220556   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20012420378   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20012420379   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2001290835    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20021120369   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20021120370   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 200220020125  | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20022620346   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20022620347   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20030220903   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20030220904   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20030520349   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20030520350   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20031120315   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20031120316   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20031820569   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032321824   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032420357   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032420358   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032420359   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032520757   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032520824   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032520825   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032520826   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20032520827   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20033120462   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20040120719   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20040820313   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20040820315   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020392   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020394   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020395   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020398   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020399   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020400   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020401   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20042020402   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520188   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520189   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520190   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520191   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520193   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050520194   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20050720449   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20052520367   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20052520368   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20061720426   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20061720427   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20061720428   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20061720480   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20062620145   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20070720637   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20072920245   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20082620273   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20082620274   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20082820224   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20082820225   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20082820226   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20090120367   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20090120368   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20091020538   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20091020539   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20091720367   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20091720374   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20091720375   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821146   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821147   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821149   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821152   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821153   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821154   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821155   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20092821156   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20093020124   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20102320364   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20102320365   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20102320366   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20102720460   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20111720437   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20111720439   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112321275   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112321277   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112321278   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112321279   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520599   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520600   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520601   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520602   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520603   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520604   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520605   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520606   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520607   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520608   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112520609   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112720457   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112720459   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112720460   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20112720461   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20122320203   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20122320204   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2042220600    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2042220601    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2042220602    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 20881420115   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21011120754   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21011120755   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21011120756   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21012120262   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21022220519   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21022220531   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21022220532   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21022420250   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21030320285   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21030320286   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21030320289   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21031520864   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21031920545   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21033020089   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21042221787   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21042820617   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21050420503   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720779   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720780   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720781   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720782   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720783   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720785   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21051720786   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21061020532   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21061020535   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21072320083   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21072320084   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21090920173   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21090920174   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21090920176   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21090920177   | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 21101520263   | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2307          | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2382          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2506          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2516          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 2963          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3071          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3082          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3183          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3303          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3802          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 3988          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4087          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4153          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4159          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4251          | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4255          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4338          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4417          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4504          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4941          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 4965          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5009          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5030920991    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5030920993    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5030921008    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5030921018    | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5031          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5156          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5329          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5520          | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5545          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5660          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5699          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5743          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5899          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 5998          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6019          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6032          | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6047          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6079          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6091          | 2               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6106          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6128          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6201          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6243          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6285          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6327          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6340          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6371          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6409          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6415          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | 6562          | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H17-0047      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H18-0021      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H18-0210      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H18-0235      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H18-0252      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H18-0327      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H19-0130      | 1               |
| Spagyra/Österreich | Saccharose      | H19-0270      | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 10032921256   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 10073020385   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 12082320717   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 12103020975   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13012920302   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13020620240   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13030621373   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13040921424   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13040921427   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13040921430   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13040921431   | 1               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13041920152   | 2               |
| Spagyra            | Saccharose      | 13041920154   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra          | Saccharose      | 13050621773   | 2               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13051520939   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13051520941   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061020524   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061020525   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061020526   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061020528   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061020529   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13061220385   | 2               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13070420936   | 2               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13070420937   | 2               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13070420938   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 13072620834   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 15032620414   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 15082720411   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16032920732   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16042522126   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16050220821   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16050421023   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16051820801   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16053020827   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16070421669   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16083120745   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16102120418   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 16110320884   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 1691          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17070420968   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17072120536   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17072120537   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17072120538   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17080920574   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17082320366   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 17090620617   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 18081720533   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 19043020815   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 1905          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 1911          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 1918          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 2007          | 2               |
| Spagyra          | Saccharose      | 20102720461   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 20102720462   | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 2923          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 3750          | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920873    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920881    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920883    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920885    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920893    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920895    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920908    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920922    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920923    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920924    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920989    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920995    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920996    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920997    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920998    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030920999    | 1               |
| Spagyra          | Saccharose      | 5030921002    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>  | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921004    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921006    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921010    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921012    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921014    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921015    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921016    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921019    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921020    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921024    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921026    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921028    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921030    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921031    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921032    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921036    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921037    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921038    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921039    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921040    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921041    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921042    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921043    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921053    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921054    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921056    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921060    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921064    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921065    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921067    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921072    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921075    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921078    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921080    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921081    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921082    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921090    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921094    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921096    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921100    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921101    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921122    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921152    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 5030921221    | 1               |
| Spagyra           | Saccharose      | 7062220875    | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620135   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620136   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620137   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620138   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620139   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620140   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21112620141   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21120220394   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 21120220395   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 22010420102   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 22010420103   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 22010420104   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 22010420105   | 1               |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose      | 22010420106   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz   | Charge          | Spektren |
|-------------------|------------|-----------------|----------|
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22010420107     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22012520412     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020820910     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020820911     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020821013     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020821014     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020821015     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22020821016     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22021020386     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22021020387     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22030000141     | 2        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22031720088     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22042020195     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22042020199     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22042720155     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22050620618     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22050620621     | 2        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22050620622     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060220035     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060220038     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060920061     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060920062     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060920063     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060920064     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22060920065     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22062020221     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22070420262     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22070820291     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22080220229     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22080220230     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22081620115     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22081620117     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22083020318     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22083020323     | 2        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22083020326     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22090220218     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 22090620388     | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 6083            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 6116            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 6553            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 6807            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720173 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720174 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720175 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720176 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720177 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 680722021720178 | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7056            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7075            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7206            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7237            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7263            | 2        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7318            | 2        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7340            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7377            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7447            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7656            | 1        |
| SpagyraÖsterreich | Saccharose | 7660            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz   | Charge       | Spektren |
|---------------------|------------|--------------|----------|
| Spagyra Österreich  | Saccharose | H20-0298     | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 1809052072   | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520790  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520791  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520792  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520793  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520794  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 18090520795  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 19060720878  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 19061720787  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 19061721186  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 20032321403  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 20032321827  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 20100920507  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 21020520525  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 21020520526  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 21020520527  | 1        |
| St. Erhard Apotheke | Saccharose | 32520757     | 1        |
| Staufen-Pharma      | Saccharose | 161112       | 2        |
| Staufenpharma       | Saccharose | 3314E-01586  | 1        |
| südzucker           | Saccharose |              | 1        |
| südzucker           | Saccharose | L120031600   | 1        |
| Wepa                | Saccharose | LOTAP-SP0005 | 1        |
| Werner              | Saccharose | 1901208731   | 2        |

- 220 455 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 624 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 580             | 0              | 148 551         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1707            | 0              | 220 455         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9655 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 100,0000 % (> 99,6485 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)



Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21484     | 21484              | 0,00                      | 51,44                           |
| 21736     | 21484              | 4,20                      | 54,21                           |
| 22615     | 22615              | 0,00                      | 53,84                           |
| 22643     | 22643              | 0,00                      | 57,05                           |
| 23057     | 23057              | 0,00                      | 54,98                           |
| 23058     | 23058              | 0,00                      | 56,18                           |
| 23297     | 23297              | 0,00                      | 54,42                           |
| 23666     | 23666              | 0,00                      | 57,57                           |
| 23833     | 23833              | 0,00                      | 53,12                           |
| 24217     | 24217              | 0,00                      | 57,75                           |
| 25651     | 25651              | 0,00                      | 79,86                           |
| 26630     | 26630              | 0,00                      | 58,51                           |
| 26723     | 26723              | 0,00                      | 64,02                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Salbutamolsulfat                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20476-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Salbutamolsulfat; Salbutamoli sulfas; Salbutamolum sulfuricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Salbutamolsulfat        | 3     | 1     | 0     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 79,48                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23232     | 40       | 1801521    |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 17I21-B02        | 23993     | 40       | 20170311   |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 22C07-B04-222382 | 26466     | 40       | 20220613   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 18H21-B03-364945 | 26077     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 21691     | 60       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23231     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23454     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23455     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23755     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02        | 23756     | 40       |
| Fagron    | Salbutamolsulfat | 18H21-B03-364945 | 26077SI   | 20       |

- 173 923 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge    | Spektren |
|-----------|------------------|-----------|----------|
| Noweda    | Salbutamolsulfat | 13K12-N02 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbutamolsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| Typ B | 0              | 320             | 0              | 173 923         |
| Typ C | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 23232     | 23232              | 0,00                      | 261,93                          |
| 23993     | 23232              | 41,49                     | 256,31                          |
| 26466     | 23232              | 38,34                     | 264,13                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Salicylsäure                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20015-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Salicylsäure            | 9     | 20    | 553   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Acetylsalicylsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxalsäure          | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Dithranol | 136,56                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Salicylsäure | 13344002 | 21436     | 60       | 20131029   |
| Caelo     | Salicylsäure | 13344018 | 21760     | 60       | 20131020   |
| Caelo     | Salicylsäure | 160109   | 22443     | 60       | 20160229*  |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001526 | 26113     | 40       | 20220516*  |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001526 | 26113SI   | 20       | 20220516*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1110020-01       | 20696     | 40       | 20120125   |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1509007          | 21906     | 60       | 20150929*  |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2101028          | 25543     | 40       | 20210304*  |
| Fagron    | Salicylsäure | 16115-B08-333932 | 23592     | 40       | 20170210   |
| Fagron    | Salicylsäure | 190263           | 24591     | 40       | 20190121   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1000 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Salicylsäure | 160500   | 22448     | 60       |
| Caelo     | Salicylsäure | 171333   | 23277     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 173015   | 23827     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 182300   | 24236     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 192209   | 24883     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 21003008 | 25857     | 50       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001524 | 26103     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001528 | 26104     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001529 | 26105     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001534 | 26106     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1605023          | 22685     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1707009          | 23556     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1801042          | 23968     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1901015          | 24471     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 1910018          | 24925     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2108024          | 25821     | 50       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2201044          | 25950     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2208003          | 26280     | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2308012          | 26872     | 40       |
| Fagron    | Salicylsäure | 22E12-B05-227887 | 26609     | 40       |
| Caelo     | Salicylsäure | 21003008         | 25857SI   | 10       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001524         | 26103SI   | 20       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001528         | 26104SI   | 20       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001529         | 26105SI   | 20       |
| Caelo     | Salicylsäure | 22001534         | 26106SI   | 20       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2108024          | 25821SI   | 10       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2201044          | 25950SI   | 40       |
| Euro OTC  | Salicylsäure | 2208003          | 26280SI   | 20       |

- 173 243 Spektren aus insgesamt 3447 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4044 Spektren von 1154 *Apo-Ident*-Kunden aus 573 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 548 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz     | Charge            | Spektren |
|--------------|--------------|-------------------|----------|
|              | Salicylsäure | 20004424015       | 2        |
|              | Salicylsäure | 21003008003       | 1        |
|              | Salicylsäure | 21003008016       | 4        |
|              | Salicylsäure | 21003008017       | 1        |
|              | Salicylsäure | 2101028-01        | 1        |
|              | Salicylsäure | 22001528002       | 2        |
|              | Salicylsäure | 22001528003       | 1        |
|              | Salicylsäure | 22001529002       | 5        |
|              | Salicylsäure | 22001534003       | 5        |
|              | Salicylsäure | 2201044-2         | 1        |
|              | Salicylsäure | 2208003-01        | 1        |
|              | Salicylsäure | 22DS07-B03-221811 | 1        |
|              | Salicylsäure | 22j26-b06-227888  | 1        |
|              | Salicylsäure | 22J26-B06-2278888 | 1        |
| 14076202     | Salicylsäure |                   | 1        |
| ACM          | Salicylsäure | KNC0461J15        | 1        |
| AHD 22.07.14 | Salicylsäure | 134002            | 1        |
| AHD          | Salicylsäure | 13344002          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant            | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------|------------------|----------|
| AHD                  | Salicylsäure | 22001528002      | 1        |
| Alliance 19.12.12    | Salicylsäure | 11311906         | 1        |
| Alliance Healthcare  | Salicylsäure | 12036215         | 2        |
| Alliance Healthcare  | Salicylsäure | 12036216         | 1        |
| Alliance Healthcare  | Salicylsäure | 15211808         | 1        |
| Alliance             | Salicylsäure | 21003008016      | 1        |
| Anzag/Anzag 11.09.18 | Salicylsäure | 18F05-B02-350586 | 1        |
| Anzag/Henry Lamotte  | Salicylsäure | 1334018          | 1        |
| Anzag                | Salicylsäure | 1303020-01       | 2        |
| Anzag                | Salicylsäure | 16050014         | 1        |
| apo ident            | Salicylsäure | 1605023-01       | 1        |
| apomix               | Salicylsäure | 2108024-01       | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 12036223         | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 12323403         | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 14L02-B02-303557 | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 16050017         | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 1605023-01       | 1        |
| Bombastus            | Salicylsäure | 17301505         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 14336911         | 1        |
| Caela                | Salicylsäure | 16312001         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure |                  | 8        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10001612         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10112014B        | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 102455-0001      | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10291803         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10291817         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10355907         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10355911         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10355912         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 10355916         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 1045             | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11197103         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11197106         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11197117         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11197118         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11197123         | 4        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311902         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311903         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311905         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311906         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311910         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311917         | 4        |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311922         | 11       |
| Caelo                | Salicylsäure | 11311923         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 117027-2         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036202         | 3        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036208         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036209         | 4        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036210         | 3        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036211         | 3        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036215         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036216         | 5        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036217         | 2        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036223         | 8        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036225         | 4        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036226         | 7        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12036315         | 1        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12134702         | 12       |
| Caelo                | Salicylsäure | 12134707         | 6        |
| Caelo                | Salicylsäure | 12134709         | 23       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134710            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134711            | 10              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134712            | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134713            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134714            | 16              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134715            | 7               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134717            | 9               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134719            | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134720            | 8               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134721            | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12134722            | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 123134712           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12323401            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12323402            | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12323403            | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1234                | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1234709             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374204            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374205            | 8               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374207            | 6               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374207-3454311172 | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374208            | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374210            | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374211            | 18              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374212            | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12374213            | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1274210             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 12H10-N08           | 5               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1303020-01          | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13032014A           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13101707            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1310516             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344002            | 20              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344003            | 10              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344013            | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344014            | 6               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344018            | 19              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13344020            | 17              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1334403             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 133454002           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13B14-No1           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13H01-N01           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 13H01-N04           | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1406027             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 140602701           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1406027-02          | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076201            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076202            | 6               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076203            | 7               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076204            | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076206            | 7               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076207            | 10              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076211            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14076212            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300801            | 8               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300802            | 6               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300804            | 7               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300805            | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300806            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 14300808            | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------|
| Caelo     | Salicylsäure | 14300809         | 12       |
| Caelo     | Salicylsäure | 1430802          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1433620          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336904         | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336905         | 15       |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336906         | 4        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336907         | 26       |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336908         | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336911         | 24       |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336912         | 9        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336919         | 24       |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336920         | 24       |
| Caelo     | Salicylsäure | 14336921         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14E26-B04-294622 | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 14L02-B02-303558 | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15081601         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15084401         | 4        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15084403         | 7        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15084404         | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1509007-01       | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1509007-02       | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 151224/1         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 152117304        | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211803         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211806         | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211807         | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211808         | 10       |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211809         | 14       |
| Caelo     | Salicylsäure | 15211810         | 10       |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217301         | 6        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217302         | 19       |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217303         | 9        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217304         | 7        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217305         | 6        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217308         | 8        |
| Caelo     | Salicylsäure | 15217309         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16/15-B08-332098 | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1600917          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010901         | 5        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010901s        | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010903         | 17       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010904         | 12       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010905         | 11       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010906         | 17       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010907         | 6        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010908         | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010910         | 17       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010911         | 4        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010912         | 4        |
| Caelo     | Salicylsäure | 160109123        | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010913         | 18       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010916         | 5        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010917         | 16       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010918         | 11       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010921         | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010922         | 15       |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010923         | 7        |
| Caelo     | Salicylsäure | 16010972         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1601916          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 160405AS         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500004           | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500003           | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500004           | 18              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500005           | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500006           | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500011           | 15              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500012           | 16              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500013           | 26              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500014           | 30              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500016           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 160500017           | 18              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1605023-01          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1605023-02          | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16072014A           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 163120              | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312001            | 24              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312003            | 12              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312004            | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312005            | 30              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312008            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312009            | 13              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312010            | 25              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16312012            | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16E02-B09-325355    | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16I15-B08           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 16i15-B08-0001      | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 170301506           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 170509AS/16050012   | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17051803            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1707009-01          | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 170700902           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17123301            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1713301             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1713307             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17133301            | 26              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17133303            | 23              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17133304            | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17133307            | 59              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 171333207           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1714Q1045           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301502            | 25              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301503            | 28              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301504            | 5               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301505            | 27              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301506            | 57              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301507            | 21              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301509            | 36              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301511            | 11              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301512            | 31              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301512/P-04041921 | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17301612            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1738980             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17901506            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17C21-B09-337172    | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 17C21-B09-337173    | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 180050009           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 180104201           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 1801042-01          | 5               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 18050002            | 12              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 18050005            | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Salicylsäure | 18050006            | 38       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18050007            | 19       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18050009            | 27       |
| Caelo     | Salicylsäure | 1805009             | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18121412            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 181473001           | 9        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147302            | 31       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147303            | 13       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147305            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147307            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147308            | 19       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147310            | 25       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147314            | 39       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147315            | 5        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147317            | 17       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18147321            | 43       |
| Caelo     | Salicylsäure | 182300002P-200609-3 | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230002            | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230002P-200806-1  | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230004            | 18       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230004/P-26041921 | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230007            | 46       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230009            | 15       |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230010            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18230013            | 4        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18306909            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18E24-B03-354310    | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18E24-B03-354311    | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 18F05-B02-352210    | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1901015-01          | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 190263              | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 190264              | 2        |
| Caelo     | Salicylsäure | 190312004           | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1906105             | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 190612001           | 23       |
| Caelo     | Salicylsäure | 190612003           | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 190612004           | 37       |
| Caelo     | Salicylsäure | 19061201            | 3        |
| Caelo     | Salicylsäure | 19061202            | 13       |
| Caelo     | Salicylsäure | 19061205            | 38       |
| Caelo     | Salicylsäure | 19061206            | 32       |
| Caelo     | Salicylsäure | 19062001            | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1906612001          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1910018-01          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1910018-03          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1913Q-01045         | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1922090003          | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 192209001           | 29       |
| Caelo     | Salicylsäure | 192209003           | 29       |
| Caelo     | Salicylsäure | 192209006           | 9        |
| Caelo     | Salicylsäure | 1961206             | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 200000147004        | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 20000146005         | 13       |
| Caelo     | Salicylsäure | 20000147002         | 24       |
| Caelo     | Salicylsäure | 20000147002/4720    | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 20000147004         | 23       |
| Caelo     | Salicylsäure | 20000147006         | 20       |
| Caelo     | Salicylsäure | 200004424004        | 1        |
| Caelo     | Salicylsäure | 20003823008         | 25       |
| Caelo     | Salicylsäure | 20003823010         | 7        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo            | Salicylsäure    | 20003823011         | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20003823014         | 5               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20003823015         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20003823016         | 8               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004421006         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424001         | 15              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424004         | 26              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424006         | 26              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424007         | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424009         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424010         | 20              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424011         | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424012         | 17              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20004424015         | 6               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20111306            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20151112-4          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 2017-11-23-AXILU    | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 20270312-2          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 207102017/16050017  | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21000488001         | 13              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008001         | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008003         | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008004         | 10              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008009         | 8               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008010         | 4               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008015         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 21003008016         | 2               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 2100488001          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 2101028-01          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 216E-03750          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 22001524003         | 15              |
| Caelo            | Salicylsäure    | 22001528001         | 3               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 22001528002         | 5               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 22001534003         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 23071510            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 25041304            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 2882                | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 31012023-01         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3111J01045          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3344003             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3601413011-12374211 | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3816Q-01045         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3944581             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 3948107             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 4010Q-01045         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 415593              | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 4515E-01045         | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 501171101           | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 5112V01405          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 54168742            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 6/20151706          | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 7071403             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 72(18230009)        | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 73(20004424001)     | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 7466                | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 8170717             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 8715                | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 9091301             | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 9112013A            | 1               |
| Caelo            | Salicylsäure    | 9220715             | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Caelo                     | Salicylsäure    | 922090031           | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | 922090061           | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | A-100513-1          | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | A320004424007       | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | RAS1135100          | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | RAS1703500          | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | test                | 1               |
| Caelo                     | Salicylsäure    | Validierungsmessung | 1               |
| Cao                       | Salicylsäure    | 1010905             | 1               |
| Caesaer/Jenne             | Salicylsäure    | 18050006            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001524003         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147308            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147310            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001524003         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 17301512            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18050006            | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20000147004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20003823016         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147321            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147314            | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 190612004           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 19061206            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 11311904            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 12134714            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424001         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 11311917            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Salicylsäure    | 18230004            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 192209001           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 190612004           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147314            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424011         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147314            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Salicylsäure    | 18230009            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Salicylsäure    | 18147321            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Salicylsäure    | 20004424004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Salicylsäure    | 21003008004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424004         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18050006            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/G    | Salicylsäure    | 20004424004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 18147308            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 192209001           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Salicylsäure    | 192209006           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 20000146            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 20003823008         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 20003823014         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 20004424006         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 20004424011         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 21000488001         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 21003008001         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Salicylsäure    | 22001528001         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 192209001           | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424010         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001528002         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Salicylsäure    | 18147321            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147314            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20003823008         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147308            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424011         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Salicylsäure    | 19061205            | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Salicylsäure    | 192209006           | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH/Now. | Salicylsäure    | 18147321      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 190612004     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 19061206      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 192209003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Salicylsäure    | 19061202      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001524003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001528002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18147321      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18230007      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 19061206      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20004424006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 22001528001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20000146005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20000147002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20000147004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 20000147006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Salicylsäure    | 18230009      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 11311922      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 13344003      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 14300809      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 16312001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 16312005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 16312012      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 17133301      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 17301509      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 17301512      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18050002      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18050006      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18050007      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18050009      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147302      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147303      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147308      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147310      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147313      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147314      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147315      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147317      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147321      | 17              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18147322      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18230004      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18230007      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18230009      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 18230013      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 1847302       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 190612001     | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 190612003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 190612004     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 19061201      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 19061202      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 19061205      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 19061206      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 192209001     | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 192209003     | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 192209004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 192209006     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20000146004   | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20000146005   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20000147002   | 15              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20000147004   | 14              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20000147006   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 2000147002    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823008   | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823010   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823014   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20003823016   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424001   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424002   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424004   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424006   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424007   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424010   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424012   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424013   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 20004424015   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008001   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008004   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008009   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008010   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 21003008016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 22001088004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 22001524003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 22001528001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Salicylsäure    | 22001528002   | 2               |
| Caesar & Loretz Hild. . . | Salicylsäure    | 192209001     | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden    | Salicylsäure    | 17301512      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden    | Salicylsäure    | 18230007      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden    | Salicylsäure    | 19061205      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden    | Salicylsäure    | 192209003     | 1               |
| Caesar & Loretz/Geil. . . | Salicylsäure    | 17301509      | 1               |
| Caesar & Loretz/Sanacorp  | Salicylsäure    | 17301503      | 1               |
| Caesar & Loretz           | Salicylsäure    | 17301502      | 1               |
| Caesar & Loretz           | Salicylsäure    | 21003008001   | 1               |
| Caesar / Ebert & Jacobi   | Salicylsäure    | 16312010      | 2               |
| Caesar Loretz             | Salicylsäure    | 192209001     | 1               |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Salicylsäure    | 190612004     | 1               |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Salicylsäure    | 192209006     | 1               |
| Caesar und Loretz GmbH    | Salicylsäure    | 16312003      | 1               |
| Caesar&Lorenz / Gehe      | Salicylsäure    | 18230004      | 1               |
| Caesar&Lorenz             | Salicylsäure    | 20004424006   | 1               |
| Caesar&Loretz Anzag       | Salicylsäure    | 14300804      | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH,1. . . | Salicylsäure    | 16312001      | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Salicylsäure    | 12374204      | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag  | Salicylsäure    | 14076203      | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH/S. . . | Salicylsäure    | 15217301      | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH/S. . . | Salicylsäure    | 18230009      | 1               |
| Caesar&lorenz,Anzag       | Salicylsäure    | 12036211      | 1               |
| Caesar&lorenz,Phoenix     | Salicylsäure    | 11197104      | 1               |
| Caesar&lorenz,Phoenix     | Salicylsäure    | 14076212      | 1               |
| Caesar&lorenz,Phoenix     | Salicylsäure    | 9220710       | 1               |
| Caesar&Loretz/AHD         | Salicylsäure    | 15211808      | 1               |
| Caesar&Loretz             | Salicylsäure    | 18230007      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| caesar           | Salicylsäure    | 15217301         | 1               |
| Caleo/n          | Salicylsäure    | 17301502         | 1               |
| Caleo/Phoenix    | Salicylsäure    | 21003008003      | 1               |
| Caolo- Noweda    | Salicylsäure    | 14300809         | 2               |
| carlo            | Salicylsäure    | 12134714         | 2               |
| Cealo/Gehe       | Salicylsäure    | 20000147004      | 1               |
| Cealo/Noweda     | Salicylsäure    | 17301509         | 1               |
| Cealo/Sanacorp   | Salicylsäure    | 17133307         | 1               |
| Cealo/Sanacorp   | Salicylsäure    | 20000147006      | 1               |
| Cealo            | Salicylsäure    | 15211806         | 1               |
| cealo            | Salicylsäure    | 18050007         | 1               |
| Celo/ Sanacorp   | Salicylsäure    | 16010908         | 1               |
| Delta            | Salicylsäure    | 17133303         | 1               |
| E Plus           | Salicylsäure    | 16I15-B08-333932 | 1               |
| Ebert 24.08.16   | Salicylsäure    | 16010903         | 1               |
| Ebert & Jacobi   | Salicylsäure    | 16010923         | 1               |
| EuRho 001        | Salicylsäure    | 1509007-02       | 1               |
| Eurho/ Noweda    | Salicylsäure    | 1901015-01       | 1               |
| Eurho/ Noweda    | Salicylsäure    | 1901015-03       | 1               |
| EuRho/ Phönix    | Salicylsäure    | RAS1730100       | 1               |
| EuRho/Gehe       | Salicylsäure    | 1910018-01       | 1               |
| EuRho/Noweda     | Salicylsäure    | 1910018-02       | 1               |
| Eurho/Phoenix    | Salicylsäure    | 13B14-N01        | 2               |
| EuRho/VDL        | Salicylsäure    | 1801042-01       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    |                  | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1206007-01       | 2               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1303020-01       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1406027-01       | 2               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1406027-02       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1707009-01       | 2               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1801042-01       | 2               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1901015-01       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1910018-01       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 1910018-03       | 1               |
| EuRho            | Salicylsäure    | 2101028-01       | 1               |
| euro AHD         | Salicylsäure    | 1707009-025709   | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    |                  | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 102455           | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1110020          | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1110020-01       | 4               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 115465478596     | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1206007-01       | 7               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 130302001        | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1303020-01       | 19              |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1303020-02       | 4               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1406027-01       | 8               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 140602702        | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1406027-02       | 12              |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1406027-02Mg1kg  | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 14076202         | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1408027          | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 14E26-B04-294622 | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1509007/02       | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1509007-01       | 26              |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 150900702        | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1509007-02       | 12              |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 1511023B         | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 15217301         | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 16/15-B08-330773 | 1               |
| Euro OTC         | Salicylsäure    | 16050013         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz     | Charge           | Spektren |
|------------------|--------------|------------------|----------|
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1605023/02       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 160502301        | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1605023-01       | 19       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 160502302        | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1605023-02       | 22       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 160502331        | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 16E02-B09-325356 | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1707009          | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 170700901        | 4        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1707009-01       | 26       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 170700902        | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1707009-02       | 14       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1707009-04       | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1707009-1        | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 17133307         | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 17301509         | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 18001042-01      | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1801042          | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 180104201        | 10       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1801042-01       | 52       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 18050007         | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 19001501         | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1901015-01       | 25       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1901015-02       | 14       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 190101503        | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1901015-03       | 12       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1901015-04       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1901018-03       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1910015-01       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 191001801        | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1910018-01       | 34       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1910018-02       | 9        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1910018-03       | 7        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 1910018-18       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 210102801        | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 2101028-01       | 11       |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 2108024-01       | 8        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 2201044-01       | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | 2201044-02       | 3        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | ras1512800       | 1        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | RAS1703500       | 2        |
| Euro OTC         | Salicylsäure | RAS1920400       | 1        |
| Euro/Phönix      | Salicylsäure | 1801042-01       | 2        |
| Euro             | Salicylsäure | 1509007-02       | 2        |
| Europ Ots Pharma | Salicylsäure | 12374205         | 1        |
| EurRho/ Anzag    | Salicylsäure | 1509007-01       | 1        |
| Fagaron          | Salicylsäure | 14Lo2-B02-303558 | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure |                  | 2        |
| Fagron           | Salicylsäure | 102455-0002      | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 11197121         | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 1140616          | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 11K10-N01        | 2        |
| Fagron           | Salicylsäure | 11L19-N21        | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 12C20-N04        | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 12c20n12         | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 12C20-N12        | 5        |
| Fagron           | Salicylsäure | 12H10-N03        | 8        |
| Fagron           | Salicylsäure | 12H10-N08        | 3        |
| Fagron           | Salicylsäure | 13344013         | 1        |
| Fagron           | Salicylsäure | 13B14-N01        | 18       |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron           | Salicylsäure    | 13H01N01         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13H01-N01        | 6               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13H01N04         | 4               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13H01-N04        | 13              |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13H01-N08        | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13K08-B31-290852 | 5               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 13K08-B31-290853 | 6               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14300801         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14300805         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14336920         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14B05B30         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14B05-B30        | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14B05-B30-290854 | 5               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26_B04        | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26B04         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04        | 7               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04_294623 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04-294622 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14e26-b04-294623 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14e26-B04-294623 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26B04294623   | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04-294623 | 6               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04-294624 | 7               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14E26-B04-296424 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14L02-B02        | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14L02B02303557   | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14L02-B02-303557 | 12              |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14L02B02303558   | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 14L02-B02-303558 | 16              |
| Fagron           | Salicylsäure    | 15211806         | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 15211809         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16/15-B08-330773 | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16/15-B08-331442 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16/15-B08-332098 | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16/15-B08-333933 | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 1615-B08-330773  | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 1615B08332098    | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16A18-B04        | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16A18-B04322904  | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16A18-B04-322904 | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16A18-B04-322905 | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16A18B04322905   | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16E02-B09-325355 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16E02-B09-325356 | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15-B08        | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15-B08-327353 | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15B08330773   | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15-B08-330773 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15-B08-332098 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 16I15-B08-333932 | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17301502         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17C21B09         | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17C21-B09        | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17c21-b09-337172 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17C21-B09-337172 | 2               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17C21-B09-337173 | 4               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17c21-b09-337860 | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 17C21-B09-337860 | 3               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 1801042-01       | 1               |
| Fagron           | Salicylsäure    | 18E24-B03        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge            | Spektren |
|-------------------------|--------------|-------------------|----------|
| Fagron                  | Salicylsäure | 18E24-B03-354310  | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18E24-B03-354311  | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18E24-B03-354312  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02         | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02-350586  | 6        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05B02350587    | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02-350587  | 8        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02-351974  | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02-352210  | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F05-B02-352528  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 18F15-B02-350587  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 1901015-03        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 190262            | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 190263            | 18       |
| Fagron                  | Salicylsäure | 190263RAS1818100  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 190264            | 15       |
| Fagron                  | Salicylsäure | 19B12-B04         | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 19B12-B04-193458  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 19B12-B04-193459  | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 19B12-B04-193460  | 7        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20A29-B31         | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20A29-B31-197697  | 5        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E21-B03         | 5        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20e21-B03-200496  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E21B03200496    | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E21-B03-200496  | 7        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E21-Bo3-200496  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E21-B03-200496  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20E32-B03-200496  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20G20-B04         | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 20G20-B04-202193  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21003008004       | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21A26-B19-210110  | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21a26-b19-210141  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21A26-B19-210141  | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21G21-B04-217748  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21G30B03215511    | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21G30-B03-215511  | 6        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21G30-B03-2155101 | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21J06B11-217750   | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 21J06-B11-217750  | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 2201115           | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 22E12-B05-224210  | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 290852            | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | 3111Q-01045       | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | AS28012021        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | B03-2004906       | 2        |
| Fagron                  | Salicylsäure | B19-210110        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | B31-1976907       | 3        |
| Fagron                  | Salicylsäure | RAS1135100        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | RAS1135300        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | RAS1808500        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | RAS1818100        | 4        |
| Fagron                  | Salicylsäure | RAS1929500        | 1        |
| Fagron                  | Salicylsäure | xxxxxxx           | 1        |
| Fargon / AHD            | Salicylsäure | 20E21-B03-200496  | 2        |
| Fargon                  | Salicylsäure | 14L02-B02         | 1        |
| Farmalabor / Farmalabor | Salicylsäure | P1404195-002      | 1        |
| Fiebig/Maros            | Salicylsäure | 1707009-02        | 1        |
| Fiebig                  | Salicylsäure | 15211810          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fiebig                  | Salicylsäure    | 16010905         | 1               |
| Fiebig                  | Salicylsäure    | 17301506         | 1               |
| Fiebig                  | Salicylsäure    | 17301509         | 1               |
| Fiebig                  | Salicylsäure    | 18147321         | 1               |
| Gatt-Koller             | Salicylsäure    | 1803840          | 2               |
| Gehe / Spinnrad         | Salicylsäure    | 16050005         | 1               |
| Gehe amax               | Salicylsäure    | 12036223         | 1               |
| Gehe amax               | Salicylsäure    | 1801042-01       | 1               |
| Gehe amax               | Salicylsäure    | 18147302         | 1               |
| Gehe amax               | Salicylsäure    | 18147314         | 1               |
| Gehe/ Caesar & Loret... | Salicylsäure    | 20000146005      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    |                  | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 1050313          | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 11D15-N08        | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 1206007-01       | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 13B14-N01        | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 13H01-N04        | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 14336919         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 14E26-B04-294624 | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 14L02-B02-303558 | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 15217301         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 15217304         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 16010910         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 16050013         | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 1605023-01       | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 1605023-02       | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 16312003         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 165023-02        | 1               |
| gehe                    | Salicylsäure    | 16I15-B08-331442 | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 1707009-01       | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 1707009-01       | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 1707009-02       | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 17133301         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 17133307         | 4               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 17301502         | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 17301511         | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 17301511         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 17C21-B09-337172 | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 18147308         | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 18147314         | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 18147317         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 18147321         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 18230007         | 1               |
| GEHE                    | Salicylsäure    | 18230009         | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 18F05-B02-350586 | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 20000147002      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 20000147004      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 20000147006      | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 20003823008      | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 2000442010       | 2               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 20004424015      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 21003008010      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 21003008016      | 1               |
| gehe                    | Salicylsäure    | 22003107004      | 1               |
| Gehe                    | Salicylsäure    | 2208003-01       | 1               |
| gehe                    | Salicylsäure    | 2308012-01       | 1               |
| Geibo 5.7.21            | Salicylsäure    | 20A29-B31-197697 | 1               |
| Geilenkirchen           | Salicylsäure    | 17301506         | 1               |
| Geilenkirchen           | Salicylsäure    | 192209001        | 2               |
| Gutenberg-Apotheke      | Salicylsäure    | 12374208         | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Hänseler                | Salicylsäure    |                  | 7               |
| Hofmann & Sommer        | Salicylsäure    | 1230             | 3               |
| Holdermann              | Salicylsäure    | 14E26-B04294624  | 1               |
| Ichthyol/ Noweda        | Salicylsäure    | 17133303         | 1               |
| Ichthyol/Noweda         | Salicylsäure    | 13344003         | 1               |
| Jenne                   | Salicylsäure    | 12345            | 1               |
| Jenne                   | Salicylsäure    | 18147314         | 1               |
| Jenne                   | Salicylsäure    | 20000147004      | 1               |
| Jenne                   | Salicylsäure    | 20003823016      | 2               |
| Kehr                    | Salicylsäure    | 16312001         | 2               |
| Kehr                    | Salicylsäure    | 16312012         | 1               |
| Kehr                    | Salicylsäure    | 17301509         | 1               |
| Klenk                   | Salicylsäure    | 12134722         | 1               |
| Krieger                 | Salicylsäure    | 13032017-MW-A    | 1               |
| Krieger                 | Salicylsäure    | 16050012         | 1               |
| L30                     | Salicylsäure    | 16312005         | 1               |
| L30                     | Salicylsäure    | 17301505         | 1               |
| L30                     | Salicylsäure    | 17301507         | 1               |
| Midas                   | Salicylsäure    | 16312010         | 1               |
| Novacyl / Ebert         | Salicylsäure    | 14336911         | 2               |
| Novacyl / Ebert         | Salicylsäure    | 14336919         | 1               |
| Novacyl / Gehe          | Salicylsäure    | 16010912         | 1               |
| Novacyl / Gehe          | Salicylsäure    | 18147321         | 1               |
| Novacyl, FR             | Salicylsäure    | 15084403         | 2               |
| Novacyl/Caesar & Lor... | Salicylsäure    | 17301505         | 1               |
| Novacyl/Gehe Pharma ... | Salicylsäure    | 17301507         | 1               |
| Novacyl/Phoenix         | Salicylsäure    | RAS1817400       | 1               |
| Novacyl/Phoenix         | Salicylsäure    | RAS1818100       | 2               |
| Novacyl/Phoenix         | Salicylsäure    | RAS1907500       | 1               |
| Novacyl                 | Salicylsäure    | 1707009-02       | 1               |
| Novacyl                 | Salicylsäure    | 1910018-01       | 1               |
| Novacyl                 | Salicylsäure    | RAS1821600       | 1               |
| Noweda/ Caesar&Loren... | Salicylsäure    | 192209001        | 1               |
| Noweda/ Infecto Pharm   | Salicylsäure    | 16/15-08-330773  | 1               |
| Noweda/Fargon           | Salicylsäure    | 14L02-B02-303556 | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 12036215         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 12036226         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 1406027-01       | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 140602702        | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 14336907         | 2               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 16/15-B08-330773 | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 16050011         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 16050013         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 1707009-02       | 2               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 170700904        | 3               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 17133304         | 1               |
| noweda                  | Salicylsäure    | 17301502         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 17304506         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 180104201        | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 181473001        | 2               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 1901015          | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 1901015-01       | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 1901015-03       | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 190263           | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 19061206         | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 19B12-B04-193459 | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 20003823008      | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 210802401        | 1               |
| Noweda                  | Salicylsäure    | 22001524003      | 1               |
| noweda                  | Salicylsäure    | 22001534003      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>   | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Noweda             | Salicylsäure    | 2208003_01       | 1               |
| Noweda             | Salicylsäure    | 2208003-02       | 1               |
| Noweda             | Salicylsäure    | AS10052021       | 1               |
| Noweda             | Salicylsäure    | P2021/113        | 1               |
| Phoenix 09.10.2017 | Salicylsäure    | 16050017         | 1               |
| Phoenix goettingen | Salicylsäure    | 14300808         | 1               |
| Phoenix/Cealo      | Salicylsäure    | 1733303          | 1               |
| Phoenix/Cealo      | Salicylsäure    | 3414M-01045      | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 12H10-No8        | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 14076201         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 15211808         | 2               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 16050012         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 16312005         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 17301502         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 18050007         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 18147308         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 19061202         | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 1910018-02       | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 191411012        | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 20004424006      | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 20004424007      | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 22001529002      | 1               |
| Phoenix            | Salicylsäure    | 22001534003      | 2               |
| Phoenox            | Salicylsäure    | 20000147004      | 1               |
| Phönix 02.08.2019  | Salicylsäure    | 18230009         | 1               |
| Phönix Gotha       | Salicylsäure    | 12374207         | 1               |
| Phönix Gotha       | Salicylsäure    | 14076201         | 1               |
| Phönix Gotha       | Salicylsäure    | 14300801         | 1               |
| Phönix Gotha       | Salicylsäure    | 18050006         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 11311917         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 12323401         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 12374210         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 12374211         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 12C20-N12        | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 1303020-01       | 3               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 13K08-B31-290853 | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 1509007-02       | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 16050005         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 16050012         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 16a18-b04-322905 | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 1713303          | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 17301506         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 17301507         | 1               |
| Phonix             | Salicylsäure    | 18050007         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 18050009         | 5               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 18147302         | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 18147303         | 2               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 18147314         | 2               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 190612001        | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 200004424001     | 1               |
| phönix             | Salicylsäure    | 20004424004      | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 20004424004      | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 20004424006      | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 2101028-01       | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 2108024-01       | 2               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 22001534003      | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 3177             | 1               |
| Phönix             | Salicylsäure    | 68/AKD4          | 1               |
| Röntgen            | Salicylsäure    | 190612004        | 1               |
| Salicylsäure       | Salicylsäure    | 190612001        | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| Sana 04.02.17 Ek:13,83  | Salicylsäure | 16010910         | 1        |
| Sanacorp 28.01.15 EK... | Salicylsäure | 14076204         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 11311922         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 12134707         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 12134712         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 12134715         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 123036223        | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 12374205         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 12374210         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 1303020-01       | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 13344014         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 13344018         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 15084404         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 16010910         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 16010912         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 16050005         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 16050012         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 17133307         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 171333307        | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 17301505         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 17301506         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 17301509         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 17C21-B09-339446 | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 18050006         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 18050007         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 18147303         | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 20000147002      | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 2000442406       | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 20E21-B03-200496 | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 21A26-B19-210110 | 1        |
| Sanacorp                | Salicylsäure | 68/AKD2          | 1        |
| Spangropharm            | Salicylsäure | 11197104         | 1        |
| VDL                     | Salicylsäure | 11197122         | 1        |
| VDL                     | Salicylsäure | 22D07-B03-221811 | 1        |
| xxx                     | Salicylsäure | 4311A-01045      | 1        |

- 218 118 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 747 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1000            | 0              | 173 243         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4020            | 24             | 218 118         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,4000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,4065 % (> 99,3323 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20696     | 21906              | 6,55                      | 218,62                          |
| 21436     | 21906              | 6,43                      | 218,47                          |
| 21760     | 21906              | 2,67                      | 223,31                          |
| 21906     | 21906              | 0,00                      | 223,47                          |
| 22443     | 22443              | 0,00                      | 212,87                          |
| 23592     | 21906              | 3,43                      | 224,38                          |
| 24591     | 21906              | 5,00                      | 224,35                          |
| 25543     | 25543              | 0,00                      | 223,16                          |
| 26113     | 26113              | 0,00                      | 211,55                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Scopolaminhydrobromid                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21676-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Scopolaminhydrobromid; Scopolamini hydrobromidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Scopolaminhydrobromid   | 7     | 3     | 26    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Atropinsulfat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Butylscopolaminiumbromid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clindamycinhydrochlorid  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Homatropinhydrobromid    | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Ipratropiumbromid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat     | 78,27                  | —                              |
| ⋮                      | ⋮                      | ⋮                              |
| Riboflavin             | >50                    | 57,36                          |
| Tosylchloramid-Natrium | >50                    | 66,37                          |
| Polymyxin-B-sulfat     | >50                    | 71,31                          |
| Bacitracin             | >50                    | 86,65                          |
| Colistinsulfat         | >50                    | 89,54                          |
| Cyanocobalamin         | >50                    | 94,17                          |
| Amphotericin B         | >50                    | 125,92                         |
| Calciumpantothenat     | >50                    | 139,52                         |
| Triamcinolon           | >50                    | 147,96                         |
| Estriol                | >50                    | 150,13                         |
| Estradiol-Hemihydrat   | >50                    | 157,07                         |
| Nystatin               | >50                    | 168,64                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 189,73                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 209,54                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 210,93                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 216,18                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 229,03                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 258,25                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 278,30                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 288,31                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 295,73                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 314,14                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 364,24                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 496,54                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 504,54                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 525,26                         |
| Fructose                                 | >50                    | 531,15                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 537,14                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 615,00                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 14278801         | 21676     | 60       | 1504154    |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054501         | 21764     | 60       | 1511156    |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054501         | 21764SI   | 28       | 1511156    |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 190869           | 24880     | 40       | 20190604*  |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 190869           | 24880SI   | 40       | 20190604*  |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 172303           | 24881     | 40       | 20170926*  |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 21001472001      | 25733     | 40       | 20210423   |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 21001472001      | 25733SI   | 40       | 20210423   |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 15L09-B04-334706 | 23418     | 40       | 20151228   |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 15L09-B04-334706 | 23418SI   | 40       | 20151228   |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 15L09-B04-334706 | 23419     | 40       | 20151228   |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 15L09-B04-334706 | 23419SI   | 40       | 20151228   |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 19G29-B02-367045 | 25042     | 40       | 20191223   |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



- 548 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 583 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 442 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054504         | 21925                | 60       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 22003532001      | 26474                | 40       |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 21G10-B13-221851 | 26323                | 40       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054501         | 21764SI <sup>†</sup> | 32       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054504         | 21925SI              | 30       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054504         | 23441                | 40       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 15054504         | 23441SI              | 40       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 172303           | 24881SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Scopolaminhydrobromid | 22003532001      | 26474SI              | 40       |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 19G29-B02-367045 | 25042SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Scopolaminhydrobromid | 21G10-B13-221851 | 26323SI              | 40       |

- 173 801 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 71 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz              | Charge           | Spektren |
|----------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 14278801         | 26       |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 15054505         | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 15054511         | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 15358901         | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 16206204         | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 16206208         | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 17230303         | 2        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 18024806         | 4        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 18024807         | 4        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 190869002        | 1        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 19086901         | 5        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 20001949001      | 4        |
| Caelo                | Scopolaminhydrobromid | 21000424002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Scopolaminhydrobromid | 20001949001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Scopolaminhydrobromid | 21001472001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Scopolaminhydrobromid | 22000116002      | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 14F11-B02-296840 | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 14J27-B05-307020 | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 15L09-B04-327494 | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 17D18-B05-335528 | 2        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 18B23-B04-357420 | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 19G29-B02        | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 21G28-F04        | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 21G28-F04-379942 | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 21G28-F04-379944 | 2        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | 2630421          | 1        |
| Fagron               | Scopolaminhydrobromid | B02-3670405      | 1        |
| Gehe                 | Scopolaminhydrobromid | 19086901         | 1        |
| Phönix               | Scopolaminhydrobromid | 19869002         | 1        |
| Sanacorp             | Scopolaminhydrobromid | 2100424002       | 1        |

- 222 091 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 280 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Scopolaminhydrobromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 548             | 0              | 148 583         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 442             | 0              | 173 801         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 71              | 0              | 222 091         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,9051 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6425 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 91,5493 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21676     | 21676              | 0,00                      | 92,28                           |
| 21764     | 21764              | 0,00                      | 85,97                           |
| 23418     | 21764              | 44,04                     | 128,12                          |
| 23419     | 21764              | 45,78                     | 133,83                          |
| 24880     | 24880              | 0,00                      | 92,93                           |
| 24881     | 24881              | 0,00                      | 69,80                           |
| 25042     | 21676              | 7,52                      | 94,56                           |
| 25733     | 21764              | 27,95                     | 88,93                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Selenhefe**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20906-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Selenhefe

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Selenhefe               | 5     | 2     | 5     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat                       | 31,15                  | 25,01                          |
| Riboflavinphosphat-Natrium               | 69,54                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 20,95                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 25,94                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 27,36                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 36,08                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 47,19                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 53,73                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 55,62                          |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 61,81                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 61,94                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 69,13                          |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 79,96                          |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 80,41                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 82,12                          |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 93,24                          |
| Estriol                                  | >50                    | 94,23                          |
| Triamcinolon                             | >50                    | 104,89                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 130,48                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 136,99                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 140,78                         |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 142,40                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 154,22                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 161,87                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 195,41                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 229,44                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 247,95                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 285,03                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 322,07                         |
| Fructose                                 | >50                    | 397,18                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Selenhefe | 13347911  | 21377     | 40       | 1509355    |
| Caelo     | Selenhefe | 17002202  | 23120     | 40       | 1707512    |
| Caelo     | Selenhefe | 17002208  | 23446     | 40       | 20170126   |
| Caelo     | Selenhefe | 173332    | 24038     | 40       | 20180207*  |
| Caelo     | Selenhefe | 192450005 | 25522     | 40       | 2106135    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Selenhefe | 20003859005 | 25979     | 40       |
| Euro OTC  | Selenhefe | L1401013-01 | 21102     | 40       |
| Caelo     | Selenhefe | 20003859005 | 25979SI   | 10       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caelo                   | Selenhefe | 13347906    | 1        |
| Caelo                   | Selenhefe | 13347911    | 1        |
| Caelo                   | Selenhefe | 15276208    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Selenhefe | 11318111    | 1        |
| Euro OTC                | Selenhefe | L1910012-01 | 1        |
| Euro OTC                | Selenhefe | L1910012-1  | 1        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 302 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Selenhefe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 1              | 222 155         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9010 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21377     | 21377              | 0,00                      | 78,20                           |
| 23120     | 23120              | 0,00                      | 66,09                           |
| 23446     | 23120              | 5,25                      | 63,28                           |
| 24038     | 24038              | 0,00                      | 70,61                           |
| 25522     | 25522              | 0,00                      | 72,78                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Serin</b>                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22289-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Serin; L-Serin; Serinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Serin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Serin                   | 8     | 6     | 3     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Serin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Serin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Serin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 81,66                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Serin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Serin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Serin    | 1512012    | 22289     | 60       | 20160112*  |
| Euro OTC  | Serin    | 1606020-01 | 22668     | 40       | 20160714   |
| Euro OTC  | Serin    | 1606020    | 22678     | 40       | 20160714*  |
| Euro OTC  | Serin    | 1711033    | 23914     | 40       | 20171208*  |
| Euro OTC  | Serin    | 1904034    | 24641     | 40       | 20190521*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Serin    | 1909027          | 24956     | 40       | 20191015*  |
| Euro OTC  | Serin    | 2011007          | 25471     | 40       | 20201127*  |
| Fagron    | Serin    | 21J20-B02-216460 | 26156     | 40       | 20220114   |
| Fagron    | Serin    | 21J20-B02-216460 | 26156SI   | 20       | 20220114   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Serin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Serin    | 1611006 | 22922     | 40       |
| Euro OTC  | Serin    | 1809016 | 24296     | 40       |
| Euro OTC  | Serin    | 2006028 | 25305     | 40       |
| Euro OTC  | Serin    | 2107017 | 25776     | 50       |
| Euro OTC  | Serin    | 2206022 | 26275     | 40       |
| Euro OTC  | Serin    | 2302004 | 26599     | 40       |
| Euro OTC  | Serin    | 2206022 | 26275SI   | 20       |
| Euro OTC  | Serin    | 2302004 | 26599SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 953 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Euro OTC  | Serin    | 1606020-01 | 3        |
| Euro OTC  | Serin    | 1904034-01 | 1        |
| Euro OTC  | Serin    | 2006028-01 | 1        |
| Euro OTC  | Serin    | 2206022-01 | 1        |

- 222 156 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Serin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Serin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 290             | 0              | 173 953         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6               | 0              | 222 156         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Serin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 22289     | 22289              | 0,00                      | 202,22                          |
| 22668     | 22678              | 6,15                      | 208,38                          |
| 22678     | 22678              | 0,00                      | 208,36                          |
| 23914     | 23914              | 0,00                      | 206,42                          |
| 24641     | 24641              | 0,00                      | 209,11                          |
| 24956     | 24956              | 0,00                      | 203,24                          |
| 25471     | 25471              | 0,00                      | 208,62                          |
| 26156     | 22289              | 15,59                     | 207,97                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Silbereiweiß</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20178-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Silbereiweiß; Argentum proteicicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von Silbereiweiß: Silbereiweiß-Acetyltannat ist eine ähnliche Substanz, die nicht in der Referenzdatenbank enthalten ist. Bitte entscheiden Sie, ob Sie daher eine ergänzende Prüfung durchführen, z.B. Identprüfung auf Acetyl Ph. Eur. 2.3.1 - ergibt keine Blaufärbung.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Silbereiweiß            | 3     | 1     | 11    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere                  | 49,85                  | –                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | 115,93                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Silbereiweiß | 190092           | 24559     | 40       | 20190221*  |
| Caelo     | Silbereiweiß | 22000752         | 26126     | 30       | 20220511*  |
| Fagron    | Silbereiweiß | 23D24-B08-229456 | 26820     | 40       | 20230512   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 149 021 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Silbereiweiß | 21001315         | 25801                | 50       |
| Caelo     | Silbereiweiß | 22000752         | 26126SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Silbereiweiß | 23D24-B08-229456 | 26820SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant            | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------|------------------|----------|
| 2206030-01           | Silbereiweiß | 22F22-B01-220214 | 1        |
|                      | Silbereiweiß | 2206030-01       | 1        |
|                      | Silbereiweiß | 22000752001      | 3        |
| Caelo                | Silbereiweiß | 22000752003      | 4        |
| Caelo                | Silbereiweiß | 22000752004      | 1        |
| Caelo                | Silbereiweiß | 22000752005      | 1        |
| Caelo                | Silbereiweiß | 22000752006      | 1        |
| Caelo                | Silbereiweiß | 22000752007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Silbereiweiß | 22000752001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Silbereiweiß | 22000752007      | 2        |
| Fagron               | Silbereiweiß | 22D14B06216102   | 1        |
| Fagron               | Silbereiweiß | 22D14-B06-216102 | 1        |
| Fagron               | Silbereiweiß | 22F22-B01-220214 | 3        |
| Fagron               | Silbereiweiß | PT0R22-0172      | 1        |
| Gehe                 | Silbereiweiß | 22000752005      | 1        |

- 222 137 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Silbereiweiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 110             | 0              | 149 021         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 25              | 0              | 222 137         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 94,5455 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 76,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 24559     | 24559              | 0,00                      | 50,13                           |
| 26126     | 26126              | 0,00                      | 30,71                           |
| 26820     | 24559              | 17,55                     | 43,34                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sildenafilcitrat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20852-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sildenafilcitrat; Sildenafil citras

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sildenafilcitrat        | 7     | 8     | 188   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumcitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 110,82                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz         | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 160498     | 22446     | 60       | 20160307*  |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 170715     | 23336     | 40       | 20170529*  |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 170715     | 23345     | 40       | 20170529*  |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-01 | 21621     | 60       | 20131209   |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-04 | 23178     | 40       | 20150309   |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1908006    | 24843     | 40       | 20190906*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 13F24-N03 | 20852     | 40       | 1402052    |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 13J15-N01 | 20927     | 80       | 20131030   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 190866           | 24545     | 40       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 22000907         | 26248     | 40       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1807037          | 24192     | 40       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1902031          | 24469     | 40       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2003003          | 25380     | 40       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2111002          | 25896     | 50       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2301014          | 26580     | 40       |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 21G10-B25-219206 | 26072     | 40       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 22000907         | 26248SI   | 20       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2111002          | 25896SI   | 50       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2301014          | 26580SI   | 20       |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 21G10-B25-219206 | 26072SI   | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 783 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 668 Spektren von 163 *Apo-Ident*-Kunden aus 197 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 187 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------|
|           | Sildenafilcitrat | 1311010-04       | 2        |
|           | Sildenafilcitrat | 2111002-01       | 1        |
|           | Sildenafilcitrat | 22000907012      | 1        |
|           | Sildenafilcitrat | 22000907015      | 1        |
|           | Sildenafilcitrat | 22000907016      | 2        |
|           | Sildenafilcitrat | 23000811001      | 1        |
|           | Sildenafilcitrat | B07-2279203      | 1        |
| Alliance  | Sildenafilcitrat |                  | 1        |
| Alliance  | Sildenafilcitrat | 1311010-03       | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat |                  | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 101051528        | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 1311010-06       | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074703         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074707         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074709         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074714         | 5        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074715         | 5        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 14074716         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 1407474          | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097301         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097302         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097303         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097306         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097307         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097308         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097310         | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097311         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097312         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097315         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15097317         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15F11-B02-309081 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 15F11-B02-314725 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049801         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049802         | 10       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049805         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049808         | 4        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049810         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049811         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049812         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge             | Spektren |
|-----------|------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049814           | 9        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049819           | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049820           | 5        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049821           | 13       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049823           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049824           | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16049826           | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-3241715  | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17071502           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17071503           | 7        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17071504           | 21       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344001           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344003           | 11       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344004           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344005           | 9        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344006           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344008           | 4        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344009           | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 1734401            | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344010           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344014           | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 17344015           | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-349160   | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-351981   | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 1908006-01         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 1908006-02         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 190866001          | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 190866005          | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086603           | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086604           | 8        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086605           | 12       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086605P-191112-1 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086605P-191212-1 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086605P-200107-1 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086605P-200206-2 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086606           | 10       |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086606P-200319-5 | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 19086607           | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 190866606          | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 2000016003         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20000163002        | 9        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20000163002/01     | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20000163003        | 4        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20000163005        | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20000163006        | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 2000163003         | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20004485002        | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 20004485003        | 6        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810001        | 5        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810002        | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810003        | 5        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810004        | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810006        | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810008        | 3        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810010        | 4        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 21000810011        | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 2100810006         | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 2101403            | 1        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 22000907001        | 2        |
| Caelo     | Sildenafilcitrat | 22000907002        | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz         | Charge      | Spektren |
|---------------------------|------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Sildenafilcitrat | 22000907008 | 1        |
| Caelo                     | Sildenafilcitrat | 2200907002  | 1        |
| Caelo                     | Sildenafilcitrat | 46049826    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 22000907002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 20004485003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sildenafilcitrat | 19086607    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 190866001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 20000163003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 190866003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 20000163004 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Sildenafilcitrat | 19086604    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 21000810011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sildenafilcitrat | 22000907002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 17344013    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 17344014    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 180737-01   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 190866005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 19086601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 19086603    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 19086605    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 19086606    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 19086607    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 20000163002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 20004485003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810012 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810013 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 21000810014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 2100081003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 22000907001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 22000907002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 22000907013 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | 22000907018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sildenafilcitrat | B01-2018201 | 1        |
| Cealo                     | Sildenafilcitrat | 16049805    | 1        |
| Cealo                     | Sildenafilcitrat | 20000163005 | 1        |
| Eu Rho                    | Sildenafilcitrat | 1902031-01  | 1        |
| Eu Rho                    | Sildenafilcitrat | 1908006-01  | 1        |
| EuRho/Noweda              | Sildenafilcitrat | 1807037-01  | 3        |
| EuRho                     | Sildenafilcitrat | 2111002-01  | 2        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat |             | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 10061706    | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 101031827   | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 103031328   | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 13110-01    | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 1311010     | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 1311010-01  | 4        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 1311010-02  | 2        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 131101003   | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 1311010-03  | 6        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 131101004   | 1        |
| Euro OTC                  | Sildenafilcitrat | 1311010-04  | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-05       | 6        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-06       | 11       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-07       | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1311010-6        | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 14051402         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 15081830         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 15097301         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 17061405         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 17081504         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1807037-01       | 19       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1807037-01x2     | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 19011907         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1902031-01       | 30       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 19080006-01      | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1908006-01       | 22       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 1908006-02       | 9        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 19b07-b02-191473 | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2003003-01       | 14       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2003003-02       | 12       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2111002-01       | 13       |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2111002-1        | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 2301014-01       | 2        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 27021802         | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 311010-06        | 1        |
| Euro OTC  | Sildenafilcitrat | 5117Q-03684      | 1        |
| Euro      | Sildenafilcitrat | 1311010-06       | 1        |
| Euro      | Sildenafilcitrat | 190020031-01     | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 13J15-N01        | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 14H11-B01-303183 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 15F11-B02        | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 15F11-B02-314725 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 15f11-b02-320186 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 15F11-B02-320186 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 15F11-B02-525175 | 3        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16049812         | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16049817         | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16049819         | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16A18-B08        | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02        | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-324715 | 3        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-331449 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-331450 | 4        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-334977 | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 16F30-B02-324715 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 17071505         | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 17H31-B02-342459 | 4        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06        | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-347389 | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-348000 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-348001 | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-349160 | 2        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-351981 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-353827 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19807-B02-194729 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19807-B02-194730 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19B07-802-194730 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-191472 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-191473 | 4        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-191474 | 1        |
| Fagron    | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-194728 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz         | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-194729 | 2        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 19K12-B01-195593 | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 19K12-B01-195594 | 6        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 19K12-B01-195594 | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 19K12-B01-195595 | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 20J26-B01-201822 | 7        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 20J26-B01-202653 | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 21B17-B09-203496 | 3        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 21G10-B25        | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 21G10-B25-219206 | 2        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | 20J26-B01-201823 | 1        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | B01-2018202      | 2        |
| Fagron                  | Sildenafilcitrat | B09-2034906      | 1        |
| Fargon                  | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-194727 | 2        |
| Gehe                    | Sildenafilcitrat | 13F24-N03        | 1        |
| Gehe                    | Sildenafilcitrat | 16049805         | 1        |
| GEHE                    | Sildenafilcitrat | 17344003         | 1        |
| Gehe                    | Sildenafilcitrat | 17344008         | 1        |
| Gehe                    | Sildenafilcitrat | 19086606         | 2        |
| Gutenberg-Apotheke      | Sildenafilcitrat | 1311010-01       | 1        |
| Noweda/ Caesar & Lor... | Sildenafilcitrat | 19086607         | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-347389 | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 18B13-B06-348002 | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 19086603         | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 19086607         | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-194728 | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | 19B07-B02-191473 | 1        |
| Noweda                  | Sildenafilcitrat | SLC/0518011      | 1        |
| ph euro                 | Sildenafilcitrat | 1908006-02       | 2        |
| Phoenix                 | Sildenafilcitrat | 1311010-04       | 2        |
| Phönix                  | Sildenafilcitrat | 2003003-01       | 1        |
| Phönix                  | Sildenafilcitrat | 473102016SC      | 1        |
| Phönix/Polpharma        | Sildenafilcitrat | 1311010-01       | 1        |
| Polpharma/Phoenix       | Sildenafilcitrat | 131101001        | 1        |
| Sanacorp WE 21.04.17... | Sildenafilcitrat | 16049808         | 1        |
| Sanacorp                | Sildenafilcitrat | 14H11-B01-297519 | 2        |
| Sanacorp                | Sildenafilcitrat | 16049811         | 2        |
| Sanacorp                | Sildenafilcitrat | 19B07-b02-191473 | 1        |
| Sanacorp                | Sildenafilcitrat | 2003003-02       | 1        |
| Sanacorp                | Sildenafilcitrat | 2111002-01       | 1        |
| Shangei tengben Biot... | Sildenafilcitrat | 20200110         | 1        |

- 221 494 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 112 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafilcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| Typ B | 0              | 460             | 0              | 173 783         |
| Typ C | 0              | 667             | 1              | 221 494         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8503 % (> 99,4012 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20852     | 20852              | 0,00                      | 190,46                          |
| 20927     | 20852              | 10,60                     | 191,75                          |
| 21621     | 24843              | 13,24                     | 189,52                          |
| 22446     | 22446              | 0,00                      | 192,92                          |
| 23178     | 23336              | 26,28                     | 193,68                          |
| 23336     | 23336              | 0,00                      | 196,25                          |
| 23345     | 23345              | 0,00                      | 193,39                          |
| 24843     | 24843              | 0,00                      | 192,54                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sojalecithin (Instantform)</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20539-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e sojae plv.

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Sojalecithin (Instantform) | 5     | 2     | 39    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Hartfett           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz          | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-------------------|------------------------|--------------------------------|
| Mupirocin-Calcium | 71,59                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 13030504    | 20985     | 40       | 1404399    |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 13279813    | 21523     | 40       | 20130903   |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 17118101    | 23370     | 40       | 20170620   |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 17118101    | 23445     | 40       | 20170620   |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 191879      | 24749     | 40       | 20190712*  |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 20002522003 | 25521     | 40       | 20200924   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 891 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 173224      | 24244     | 40       |
| Caelo     | Sojalecithin (Instantform) | 21001068004 | 25784     | 50       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 82 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|---------------------------|----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) |             | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 11371504    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 12139001    | 3        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 12139011    | 3        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 12139012    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 13030503    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 13030506    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 13279806    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 13279814    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 14196305    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 14281605    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 14281606    | 2        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 14281618    | 4        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 14281620    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 15262701    | 4        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 15262704    | 4        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 1526704     | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 16223302    | 4        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17081501    | 2        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17118101    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17118102    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17118105    | 2        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17118108    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17322401    | 3        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17322402    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 17322405    | 5        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 18282701    | 3        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 19009101    | 3        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 19009113    | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 20000718005 | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 20002522003 | 2        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 21001068003 | 1        |
| Caelo                     | Sojalecithin (Instantform) | 21002621003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH Gehe | Sojalecithin (Instantform) | 21001068004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sojalecithin (Instantform) | 12139013    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sojalecithin (Instantform) | 20000718001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sojalecithin (Instantform) | 20000718005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sojalecithin (Instantform) | 19009110    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sojalecithin (Instantform) | 19009107    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sojalecithin (Instantform) | 14281603    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sojalecithin (Instantform) | 19009103    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sojalecithin (Instantform) | 19187901    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sojalecithin (Instantform) | 13030503    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sojalecithin (Instantform) | 13279813    | 1        |
| Gehe                      | Sojalecithin (Instantform) | 19187901    | 1        |
| Gehe                      | Sojalecithin (Instantform) | 21002621003 | 1        |
| INTR/ Sana                | Sojalecithin (Instantform) | 16223302    | 1        |
| Sanacorp                  | Sojalecithin (Instantform) | 14196305    | 1        |
| Sanacorp                  | Sojalecithin (Instantform) | 17322405    | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll    | Sojalecithin (Instantform) | 31/14       | 1        |

- 222 080 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 267 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sojalecithin (Instantform)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 240             | 0              | 148 891         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 82              | 0              | 222 080         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate (Spezifität)* und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate (Erkennungsrate)* bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 92,6829 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20985     | 20985              | 0,00                      | 123,60                          |
| 21523     | 20985              | 49,37                     | 125,57                          |
| 23370     | 20985              | 31,48                     | 125,48                          |
| 23445     | 20985              | 36,64                     | 126,29                          |
| 24749     | 24749              | 0,00                      | 123,13                          |
| 25521     | 20985              | 68,49                     | 127,16                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sorbinsäure</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20881-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum; Acidum sorbinicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sorbinsäure             | 9     | 3     | 108   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Kaliumsorbat  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Carbomere | 94,44                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Sorbinsäure | 12038025 | 20881     | 40       | 20120315           |
| Caelo     | Sorbinsäure | 13334008 | 21460     | 60       | AR-15-FG-007849-01 |
| Caelo     | Sorbinsäure | 14380714 | 22593     | 40       | 20150209           |
| Caelo     | Sorbinsäure | 162080   | 22616     | 40       | 20160722*          |
| Caelo     | Sorbinsäure | 15382002 | 22826     | 40       | 20151112           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sorbinsäure | 172056   | 23851     | 40       | 20170823*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 162080   | 23859     | 40       | 20160722*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 20002774 | 25615     | 40       | 20200910*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825 | 26120     | 40       | 20220513*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825 | 26120SI   | 20       | 20220513*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 23002243 | 26951     | 40       | 20230914*  |
| Caelo     | Sorbinsäure | 23002243 | 26951SI   | 20       | 20230914*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Sorbinsäure | 14176214 | 22592     | 40       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 182876   | 24384     | 40       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 191114   | 24569     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 730 Spektren von 431 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 108 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz    | Charge      | Spektren |
|-----------------|-------------|-------------|----------|
|                 | Sorbinsäure | 22000825006 | 1        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825009 | 1        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825011 | 1        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825015 | 1        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825016 | 1        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825020 | 2        |
|                 | Sorbinsäure | 22000825105 | 1        |
| acidum sorbicum | Sorbinsäure | 17343411    | 1        |
| ALH             | Sorbinsäure | 15382007    | 1        |
| Alliance        | Sorbinsäure | 22000825020 | 1        |
| Anzag           | Sorbinsäure | 12038016    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 10120303    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 10305208    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 10305209    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 105505      | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 11203806    | 2        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 11203807    | 10       |
| Caelo           | Sorbinsäure | 11203812    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038002    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038009    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038012    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038016    | 6        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038020    | 4        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12038025    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12330608    | 8        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 12330618    | 12       |
| Caelo           | Sorbinsäure | 13334003    | 4        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 13334008    | 5        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 13334010    | 7        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176206    | 7        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176207    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176209    | 6        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176212    | 8        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176213    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14176214    | 12       |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380702    | 3        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380704    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380706    | 6        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380713    | 2        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380714    | 11       |
| Caelo           | Sorbinsäure | 14380715    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 15123912    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 15382001    | 1        |
| Caelo           | Sorbinsäure | 15382002    | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Sorbinsäure | 15382007            | 4        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 15382010            | 15       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16206012            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 162080              | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208005            | 30       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208007            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208009            | 22       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208011            | 13       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208012            | 8        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208015            | 12       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208016            | 18       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208018            | 2        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 16208020            | 18       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 1620808005          | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 162508016           | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 170427AS/16208005   | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 1734301             | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 17343401            | 17       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 17343411            | 25       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 17343411P-190225-13 | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 17343422            | 16       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18215610            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 1827669             | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18284605            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18286716            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18287602            | 2        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18287605            | 30       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18287609            | 27       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18287616            | 22       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 18287616P-191111-5  | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 1887618             | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 191114              | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 191114001           | 20       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 191114002           | 22       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 19111405            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 19114002            | 2        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 200000110010        | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 20000110010         | 6        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 200004209003        | 2        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 20004209003         | 19       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 20004209011         | 15       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 20004209014         | 12       |
| Caelo     | Sorbinsäure | 2000420911          | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 200042209011        | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 21041801            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825005         | 3        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825006         | 3        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825009         | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825016         | 3        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 22000825020         | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 28041726            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 29071201            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 4016I-01048         | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 4811Q-01048         | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 5012E-01048         | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 72687038            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 80538258            | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 9280207             | 1        |
| Caelo     | Sorbinsäure | 93557220            | 2        |
| Caelo     | Sorbinsäure | P0538258            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caao/ Phoenix             | Sorbinsäure     | 18287616      | 1               |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Sorbinsäure     | 18287609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 191114001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 18287616      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 16208009      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 191114002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 18287616      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 19111405      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 22000825006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20000110005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 19111406      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbinsäure     | 191114001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbinsäure     | 191114002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 18287609      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 191114001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20004209003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Sorbinsäure     | 20004209014   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 191114001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20000110005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20000110010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20004209003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Sorbinsäure     | 18287606      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Sorbinsäure     | 20004209010   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 191114005     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20000110010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20004209003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20004209006   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 20004209011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbinsäure     | 22000825016   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 18287605      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 18287609      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 18287615      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 18287616      | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 191114001     | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 191114002     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20000110010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20004209002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20004209003   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20004209008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20004209011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 20004209014   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 22000825009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 22000825020   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 22000825105   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbinsäure     | 22000825106   | 1               |
| Caesar & Loretz/Noweda    | Sorbinsäure     | 14380706      | 1               |
| Caesar/Gehe               | Sorbinsäure     | 17343422      | 1               |
| Cealo/Gehe                | Sorbinsäure     | 22000825009   | 1               |
| Cealo                     | Sorbinsäure     | 16208011      | 1               |
| Ebert & Jacobi            | Sorbinsäure     | 16208005      | 1               |
| Euro OTC                  | Sorbinsäure     | 12038020      | 1               |
| Euro OTC                  | Sorbinsäure     | o216E-01048   | 1               |
| Fagron                    | Sorbinsäure     | 121394        | 1               |
| Fagron                    | Sorbinsäure     | 13334008      | 1               |
| Fagron                    | Sorbinsäure     | 14176206      | 1               |
| Fagron                    | Sorbinsäure     | 17343422      | 1               |
| Fiebig                    | Sorbinsäure     | 168009        | 1               |
| Finze                     | Sorbinsäure     | 9280207       | 1               |
| Fischar                   | Sorbinsäure     | 16208005      | 1               |
| Gatt-Koller / Phoenix     | Sorbinsäure     | 2575/07142914 | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz    | Charge      | Spektren |
|----------------------------|-------------|-------------|----------|
| Gehe                       | Sorbinsäure | 16208011    | 1        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 16208012    | 1        |
| gehe                       | Sorbinsäure | 16208016    | 1        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 17343401    | 1        |
| GEHE                       | Sorbinsäure | 17343401    | 1        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 18287605    | 1        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 18287609    | 2        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 191114002   | 1        |
| Gehe                       | Sorbinsäure | 20004209011 | 1        |
| Geilenkirchen              | Sorbinsäure | 16208009    | 1        |
| H.Lamotte                  | Sorbinsäure | 17343401    | 1        |
| L12                        | Sorbinsäure | 15382010    | 1        |
| L12                        | Sorbinsäure | 18287602    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 12038016    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 12330608    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 14176206    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 1418M-01048 | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 14380706    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 16208020    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 18287605    | 3        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 18287609    | 1        |
| Noweda                     | Sorbinsäure | 20000110010 | 1        |
| Phoenix 17.4.13            | Sorbinsäure | 12038020    | 1        |
| PHOENIX 12.05.2014         | Sorbinsäure | 13334008    | 1        |
| Phoenix 22.03.2017 6,67EUR | Sorbinsäure | 15382010    | 1        |
| Phoenix                    | Sorbinsäure | 11203813    | 1        |
| Phoenix                    | Sorbinsäure | 191114001   | 1        |
| Phoenix                    | Sorbinsäure | 20004209003 | 1        |
| Phönix                     | Sorbinsäure | 12330618    | 1        |
| phönix                     | Sorbinsäure | 15382010    | 1        |
| Phönix                     | Sorbinsäure | 16208005    | 1        |
| Phönix                     | Sorbinsäure | 16208020    | 1        |
| Phönix                     | Sorbinsäure | 18287605    | 1        |
| Phönix                     | Sorbinsäure | 20000110010 | 1        |
| PHÖNIX                     | Sorbinsäure | 9308627     | 1        |
| Sanacorp                   | Sorbinsäure | 12038016    | 1        |
| Sanacorp                   | Sorbinsäure | 13334008    | 1        |
| Sanacorp                   | Sorbinsäure | 16208020    | 1        |
| Sanacorp                   | Sorbinsäure | 18287605    | 2        |
| Sanacorp                   | Sorbinsäure | 20004209003 | 1        |
| SanacorpWE: 23.09.14. . .  | Sorbinsäure | 14176212    | 1        |
| Th. Geyer                  | Sorbinsäure | 17343411    | 1        |
| vdl 28.04.2014 preis:5,79  | Sorbinsäure |             | 1        |
| VDL;5,78EUR;18.12          | Sorbinsäure | 14176206    | 1        |

- 221 432 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 196 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| Typ B | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| Typ C | 0              | 730             | 0              | 221 432         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 100,0000 % (> 99,1781 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20881     | 23859              | 7,11                      | 137,50                          |
| 21460     | 21460              | 0,00                      | 137,63                          |
| 22593     | 23859              | 5,58                      | 138,50                          |
| 22616     | 22616              | 0,00                      | 142,13                          |
| 22826     | 23851              | 8,17                      | 134,63                          |
| 23851     | 23851              | 0,00                      | 136,73                          |
| 23859     | 23859              | 0,00                      | 136,94                          |
| 25615     | 25615              | 0,00                      | 134,19                          |
| 26120     | 26120              | 0,00                      | 150,52                          |
| 26951     | 26951              | 0,00                      | 157,89                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sorbitol</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20075-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbitolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sorbitol                | 9     | 11    | 146   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                  | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| Mannitol         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| myo-Inositol     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sorbitantrioleat | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Xylitol  | 66,13                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sorbitol | 13278217 | 21485     | 40       | 20130920   |
| Caelo     | Sorbitol | 16038501 | 22847     | 40       | 20160315   |
| Caelo     | Sorbitol | 163531   | 23028     | 40       | 20170119*  |
| Caelo     | Sorbitol | 16353107 | 23442     | 40       | 20170119   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sorbitol | 20001873 | 25226     | 40       | 20200722*  |
| Euro OTC  | Sorbitol | 1506052  | 21834     | 60       | 20150713*  |
| Euro OTC  | Sorbitol | 1512016  | 22293     | 60       | 20160113*  |
| Euro OTC  | Sorbitol | 1604007  | 22539     | 40       | 20160428*  |
| Euro OTC  | Sorbitol | 1610018  | 22849     | 40       | 20161121*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Sorbitol | 181636           | 24220     | 40       |
| Caelo     | Sorbitol | 190173           | 24562     | 40       |
| Caelo     | Sorbitol | 192579           | 24898     | 40       |
| Caelo     | Sorbitol | 22003595         | 26503     | 40       |
| Caelo     | Sorbitol | 23000792         | 26707     | 40       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 1810010          | 24306     | 40       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 2008016          | 25333     | 40       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 2108021          | 25878     | 50       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 2207023          | 26271     | 40       |
| Fagron    | Sorbitol | 22B07-B02-218419 | 26153     | 40       |
| Fagron    | Sorbitol | 22J22-B02        | 26446     | 40       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Sorbitol | 22003595         | 26503SI   | 20       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 2108021          | 25878SI   | 10       |
| Euro OTC  | Sorbitol | 2207023          | 26271SI   | 20       |
| Fagron    | Sorbitol | 22B07-B02-218419 | 26153SI   | 20       |

- 173 723 Spektren aus insgesamt 3456 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 445 Spektren von 183 *Apo-Ident*-Kunden aus 151 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 145 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
|           | Sorbitol | 21003580009 | 1        |
|           | Sorbitol | 2108021-01  | 1        |
|           | Sorbitol | 22003595005 | 3        |
|           | Sorbitol | 22003595008 | 2        |
| Bombastus | Sorbitol | 13278206    | 2        |
| Caela/ L2 | Sorbitol | 16038501    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol |             | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 10383323    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 1083330     | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 113793      | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379320    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379321    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379322    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379332    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379333    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379336    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 11379337    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249108    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249109    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249110    | 4        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249124    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249126    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249139    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 12249140    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 12345       | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 12L07-N12   | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278204    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278206    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278216    | 2        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278218    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278239    | 1        |
| Caelo     | Sorbitol | 13278241    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Caelo            | Sorbitol        | 13278246           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 13278247           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 13278249           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 13278250           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 133335307          | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 13335304           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 13335307           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 14250806           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 14250807           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 14250808           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15012708           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15118901           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15118902           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15118912           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 1512016-01         | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208302           | 4               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208303           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208305           | 4               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208306           | 4               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208309           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208310           | 5               |
| Caelo            | Sorbitol        | 15208311           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16038501           | 5               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16038502           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16038503           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16038514           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16038515           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 1604007-01         | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 1610018-01         | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16101303           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16231208           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 162353107          | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16353102           | 3               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16353107           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 16353108           | 6               |
| Caelo            | Sorbitol        | 17011305           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 17140902           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 17140903           | 14              |
| Caelo            | Sorbitol        | 17140904           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 1714090903         | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 17366301           | 15              |
| Caelo            | Sorbitol        | 17366304           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 17366305           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18163605           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18163606           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18163607           | 9               |
| Caelo            | Sorbitol        | 181636606          | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18281603           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18281605           | 5               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18281605P-190624-2 | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 18281610           | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 19017304           | 5               |
| Caelo            | Sorbitol        | 19017305           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 19017307           | 7               |
| Caelo            | Sorbitol        | 19017308           | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 19017312           | 5               |
| Caelo            | Sorbitol        | 192579001          | 4               |
| Caelo            | Sorbitol        | 192579002          | 1               |
| Caelo            | Sorbitol        | 192579006          | 2               |
| Caelo            | Sorbitol        | 192579007          | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                     | Sorbitol        | 200003822010  | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 2000322010    | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822001   | 3               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822005   | 6               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822006   | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822008   | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822010   | 2               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20003822011   | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 20021501      | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 2003822012    | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 21003580001   | 2               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 21003580008   | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 225282222169  | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 23071201      | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 23081401      | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 26071402      | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 4091401       | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 5021307       | 1               |
| Caelo                     | Sorbitol        | 8081402       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 19017307      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 192579007     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 18163607      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 18281603      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 19017305      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 19017307      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbitol        | 19017307      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbitol        | 19017312      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbitol        | 192579007     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Sorbitol        | 20003822008   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 19017302      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 19017308      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Sorbitol        | 192579002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 18163606      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 18163607      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 18281602      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 18281605      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 19017302      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 19017304      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 19017307      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 19017312      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 192579002     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 192579004     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 192579006     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 20003822001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 20003822010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 21003580008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Sorbitol        | 21003580009   | 1               |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Sorbitol        | 20003822006   | 1               |
| Caesar u. Loretz GmbH     | Sorbitol        | 20003822016   | 2               |
| EuRho/Anzag               | Sorbitol        | 3518E-02298   | 1               |
| EuRho/Anzag               | Sorbitol        | 4712I-02298   | 1               |
| eurho                     | Sorbitol        | 1301019-01    | 1               |
| EuRho                     | Sorbitol        | 161001802     | 1               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        |               | 1               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1301019-01    | 3               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1311034-01    | 2               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1404007-01    | 2               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1406014-01    | 1               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1501048-01    | 4               |
| Euro OTC                  | Sorbitol        | 1506052-01    | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz | Charge            | Spektren |
|-----------------------|----------|-------------------|----------|
| Euro OTC              | Sorbitol | 150652-01         | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1512016-01        | 4        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1604007-01        | 4        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1610018-01        | 16       |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1610018-02        | 3        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1610018-03        | 8        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1810010-01        | 2        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 1810010-02        | 2        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 2008016-01        | 2        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 2008016-02        | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 200816-01         | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 2108021-01        | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 3217M-02298       | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 3617I-02298       | 1        |
| Euro OTC              | Sorbitol | 700476            | 1        |
| Fagron                | Sorbitol |                   | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 11I09-N11         | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 12E30-N24         | 3        |
| Fagron                | Sorbitol | 12J15-N01         | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 12L17-N12         | 3        |
| Fagron                | Sorbitol | 13278249          | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 13D08-N27         | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 13E07-B40         | 2        |
| Fagron                | Sorbitol | 13G04-N04         | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | 14E21-B02         | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | M721140           | 1        |
| Fagron                | Sorbitol | M721140/12L17-N12 | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Sorbitol | 1718/0513         | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Sorbitol | 1718/05134013     | 1        |
| Gehe 01.09.2014       | Sorbitol | 13278217          | 1        |
| GEHE 28.11.2014       | Sorbitol | 13278245          | 1        |
| GEHE                  | Sorbitol | 16353108          | 1        |
| Gehe                  | Sorbitol | 18163606          | 1        |
| GEHE                  | Sorbitol | 19017305          | 1        |
| Gehe                  | Sorbitol | 21003580009       | 1        |
| Hänseler              | Sorbitol |                   | 1        |
| Herba ACM             | Sorbitol | 22J01085          | 1        |
| L10                   | Sorbitol | 16353108          | 1        |
| L12                   | Sorbitol | 17140904          | 3        |
| Merck                 | Sorbitol | 13D08-N27         | 1        |
| Noweda/ Ichthyol      | Sorbitol | 1512016-01        | 1        |
| Noweda                | Sorbitol | 17140903          | 1        |
| Phoenix 12.08.2013    | Sorbitol | 12249108          | 1        |
| PHÖNIX                | Sorbitol | 18281603          | 1        |
| phönix                | Sorbitol | 21003580002       | 1        |
| Sana                  | Sorbitol | 18281603          | 1        |
| Sanacorp              | Sorbitol | 1610018-01        | 1        |
| Sanacorp              | Sorbitol | 16353107          | 1        |
| siehe Protokoll       | Sorbitol | 15208310          | 1        |
| Spangro 17.05.19      | Sorbitol | 17140902          | 1        |

- 221 717 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 162 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| Typ B | 0              | 520             | 0              | 173 723         |
| Typ C | 0              | 445             | 0              | 221 717         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8462 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 98,6517 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21485     | 21834              | 6,03                      | 89,44                           |
| 21834     | 21834              | 0,00                      | 94,08                           |
| 22293     | 22293              | 0,00                      | 87,59                           |
| 22539     | 22539              | 0,00                      | 87,16                           |
| 22847     | 21834              | 3,06                      | 90,39                           |
| 22849     | 22849              | 0,00                      | 87,42                           |
| 23028     | 23028              | 0,00                      | 95,03                           |
| 23442     | 21834              | 5,78                      | 95,08                           |
| 25226     | 25226              | 0,00                      | 108,27                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sotalolhydrochlorid</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 22656-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sotalolhydrochlorid; Sotaloli hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sotalolhydrochlorid     | 2     | 1     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amiodaronhydrochlorid   | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Procainhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Propranololhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 136,94                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sotalolhydrochlorid | 20000112         | 25199     | 40       | 20200210*  |
| Fagron    | Sotalolhydrochlorid | 21E21-B04-218998 | 26324     | 40       | 20210702   |
| Fagron    | Sotalolhydrochlorid | 21E21-B04-218998 | 26324SI   | 20       | 20210702   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 031 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|
| Inresa    | Sotalolhydrochlorid | 369-MC | 22656     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sotalolhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 149 031         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sotalolhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 25199     | 25199              | 0,00                      | 221,64                          |
| 26324     | 25199              | 8,73                      | 221,97                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Spironolacton**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 21032-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Spironolacton           | 9     | 12    | 221   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Progesteron          | 113,53                 | 63,10                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Testosteronpropionat | >50                    | 66,10                          |
| Povidon-Iod          | >50                    | 76,73                          |
| Fusidinsäure         | >50                    | 89,24                          |
| Ubidecarenon         | >50                    | 135,74                         |
| Povidon              | >50                    | 150,70                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Spironolacton | 14378715         | 22385     | 40       | 20150211   |
| Caelo     | Spironolacton | 160773           | 22444     | 60       | 20160415*  |
| Caelo     | Spironolacton | 190158           | 24548     | 40       | 20190308*  |
| Caelo     | Spironolacton | 20001838         | 25213     | 40       | 20200617*  |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1212034-01       | 21032     | 50       | 1403151    |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1212034-01       | 21076     | 42       | 20130215   |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1602006          | 22369     | 45       | 20160309*  |
| Euro OTC  | Spironolacton | 2006012          | 25311     | 40       | 20200821*  |
| Euro OTC  | Spironolacton | 2006012          | 25311SI   | 33       | 20200821*  |
| Fagron    | Spironolacton | 15G22-B10-311159 | 22386     | 40       | 20150728   |
| Fagron    | Spironolacton | 16E20-B06-322016 | 22942     | 40       | 20160531   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 470 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 661 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 556 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Spironolacton | 16077305         | 22954     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 171165           | 23327     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 172432           | 23660     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 182080           | 24391     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 191979           | 24748     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 22000904013      | 26739     | 40       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1612002          | 22909     | 40       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1711013          | 23888     | 40       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1809020          | 24324     | 40       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 1907001          | 24782     | 40       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 2203010          | 26086     | 40       |
| Fagron    | Spironolacton | 22B07-B14-227278 | 26543     | 40       |
| Caelo     | Spironolacton | 22000904013      | 26739SI   | 31       |
| Euro OTC  | Spironolacton | 2203010          | 26086SI   | 10       |
| Fagron    | Spironolacton | 22B07-B14-227278 | 26543SI   | 35       |

- 173 687 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1183 Spektren von 436 *Apo-Ident*-Kunden aus 231 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 221 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz      | Charge           | Spektren |
|---------------------|---------------|------------------|----------|
|                     | Spironolacton |                  | 1        |
|                     | Spironolacton | 22000904001      | 1        |
|                     | Spironolacton | 22000904002      | 1        |
|                     | Spironolacton | 22000904007      | 2        |
|                     | Spironolacton | 22000904008      | 6        |
|                     | Spironolacton | 22000904012      | 2        |
|                     | Spironolacton | 22000904013      | 4        |
|                     | Spironolacton | 22000904015      | 5        |
|                     | Spironolacton | 22000904018      | 1        |
| AHD 23.07.2020      | Spironolacton | 190158003        | 1        |
| Alliance Healthcare | Spironolacton | 12049103         | 2        |
| Alliance Healthcare | Spironolacton | 12049119         | 1        |
| Alliance Healthcare | Spironolacton | 12049129         | 1        |
| Anzag               | Spironolacton | 191163002        | 2        |
| Anzag               | Spironolacton | 20003886003      | 2        |
| Anzag               | Spironolacton | 21000085007      | 1        |
| apomix              | Spironolacton | 16077320         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton |                  | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 10159914         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 1090216          | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 10H24-N10        | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 11042602         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 11042607         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 1110917/16077320 | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 11G28-N03        | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049103         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049105         | 2        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049109         | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049110         | 2        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049118         | 3        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049123         | 3        |
| Caelo               | Spironolacton | 12049130         | 4        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124303         | 7        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124304         | 7        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124309         | 6        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124314         | 2        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124315         | 6        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124317         | 3        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124320         | 3        |
| Caelo               | Spironolacton | 13124321         | 2        |
| Caelo               | Spironolacton | 131243315        | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 1314309          | 1        |
| Caelo               | Spironolacton | 13190309         | 3        |
| Caelo               | Spironolacton | 140202901        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge             | Spektren |
|-----------|---------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Spironolacton | 1437807            | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 1437815            | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378701           | 2        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378702           | 4        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378703           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378709           | 4        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378710           | 5        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378715           | 8        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378717           | 3        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378718           | 9        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378719           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 14378721           | 2        |
| Caelo     | Spironolacton | 1438721            | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 150401601          | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 15G22-B10          | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 160773             | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077302           | 16       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077303           | 17       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077305           | 10       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077306           | 8        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077307           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077309           | 7        |
| Caelo     | Spironolacton | 1607731            | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077311           | 14       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077312           | 20       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077312/1230817   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077316           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077319           | 5        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077320           | 11       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077324           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16077325           | 20       |
| Caelo     | Spironolacton | 16077326           | 17       |
| Caelo     | Spironolacton | 161200201          | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16A14-B05-317123   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16D15-B06-320903   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 16H20-B06-322016   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 17116501           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 171165012          | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 17116502           | 9        |
| Caelo     | Spironolacton | 17H16-B05-341740   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 17H16-B05-344771   | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004803           | 12       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004902           | 3        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004904           | 20       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004908           | 12       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004912           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004913           | 4        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004915           | 13       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004915P-190531-5 | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004917           | 22       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004917P-190604-1 | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004919           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18004920           | 16       |
| Caelo     | Spironolacton | 18004922           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 180208003          | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18205004           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18208003           | 12       |
| Caelo     | Spironolacton | 18208004           | 11       |
| Caelo     | Spironolacton | 18208005           | 1        |
| Caelo     | Spironolacton | 18208008           | 15       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge             | Spektren |
|-------------------------|---------------|--------------------|----------|
| Caelo                   | Spironolacton | 18208008P-191007-1 | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 18208010           | 12       |
| Caelo                   | Spironolacton | 18A24-B03-348018   | 5        |
| Caelo                   | Spironolacton | 190158001          | 15       |
| Caelo                   | Spironolacton | 190158003          | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 190158004          | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015801           | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015802           | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 190158022          | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015803           | 23       |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015804           | 16       |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015805           | 3        |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015809           | 8        |
| Caelo                   | Spironolacton | 19015809P-200507-2 | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 1907001-01         | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 191163001          | 9        |
| Caelo                   | Spironolacton | 191163002          | 26       |
| Caelo                   | Spironolacton | 191163003          | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 191163004          | 8        |
| Caelo                   | Spironolacton | 191163008          | 12       |
| Caelo                   | Spironolacton | 2000386003         | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 20003886003        | 29       |
| Caelo                   | Spironolacton | 20003886004        | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 20003886005        | 8        |
| Caelo                   | Spironolacton | 2013U-03249        | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085007        | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085001        | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085002        | 14       |
| Caelo                   | Spironolacton | 210000850022       | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085004        | 10       |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085006        | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085007        | 10       |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085008        | 5        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085009        | 15       |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085010        | 9        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085012        | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085015        | 7        |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085017        | 11       |
| Caelo                   | Spironolacton | 21000085018        | 3        |
| Caelo                   | Spironolacton | 2100008508         | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 2100008509         | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 210000855007       | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 2100085007         | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 2100085017         | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 22000904001        | 10       |
| Caelo                   | Spironolacton | 22000904002        | 9        |
| Caelo                   | Spironolacton | 22000904008        | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 22000904012        | 2        |
| Caelo                   | Spironolacton | 22121701           | 1        |
| Caelo                   | Spironolacton | 5013Q-03249        | 1        |
| Caeol/ Noweda           | Spironolacton | 16077305           | 2        |
| Caeol/Noweda            | Spironolacton | 16077303           | 1        |
| Caeol/Noweda            | Spironolacton | 18208008           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 18004915           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 18004920           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 190158001          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 22000904002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 21000085010        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 22000904001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Spironolacton | 19015803           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz      | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Spironolacton | 21000085002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Spironolacton | 21000085010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 191163008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Spironolacton | 190158001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Spironolacton | 190158003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Spironolacton | 190158004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Spironolacton | 191163004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Spironolacton | 191163008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Spironolacton | 21000085002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Spironolacton | 21000085007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Spironolacton | 22000904001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 18208010    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 190158004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 190158009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 191163004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 21000085007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 18208010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 190158004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 190158003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 20003886003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 21000085004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 18004915    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 12049129    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18004917    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18004920    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18208003    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18208004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18208008    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 18208010    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 190158001   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 190158004   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 190158003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 190158004   | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 190158009   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 191163001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 191163002   | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 191163004   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 191163008   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 20003886002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 20003886003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 20003886004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 20003886005 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085004 | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085006 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085007 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085008 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085009 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085010 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085015 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085017 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 21000085018 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 22000904001 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 22000904002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 22000904004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Spironolacton | 22000904008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Spironolacton | 20003886005 | 1        |
| Caesar u Loretz           | Spironolacton | 12049119    | 1        |
| Caesar u. Loretz / G...   | Spironolacton | 18208010    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz      | Charge           | Spektren |
|------------------------|---------------|------------------|----------|
| Caesar und Loretz GmbH | Spironolacton | 191163008        | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH     | Spironolacton | 19015804         | 1        |
| Caesar&lorenz,Anzag    | Spironolacton | 13124309         | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix  | Spironolacton | 11042603         | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix  | Spironolacton | 11042613         | 1        |
| Caesar/Lorenz          | Spironolacton | 13124303         | 1        |
| Caselo/Gehe            | Spironolacton | 22000904002      | 2        |
| Cealo/Gehe             | Spironolacton | 18004904         | 2        |
| EuRho / Noweda         | Spironolacton | 200612-01        | 1        |
| Eurho/Anzag            | Spironolacton | 190700101        | 1        |
| EuRho                  | Spironolacton | 1101013-01       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1000403502       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1004035          | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1101013-01       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1212034-01       | 6        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1402029-01       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 14378721         | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1504016-01       | 3        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 16020006-01      | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1602006-01       | 5        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1602006-02       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1612002_01       | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 161200201        | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1612002-01       | 5        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 16E20-B06-322016 | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 171101301        | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1711013-01       | 12       |
| Euro OTC               | Spironolacton | 180902001        | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1809020-01       | 5        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 190700-01        | 1        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 1907001-01       | 7        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 2006012-01       | 5        |
| Euro OTC               | Spironolacton | 3513E-03249      | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton |                  | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 10C29-N09        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 10H24-N10        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 12/17-n01        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 12/17-N01        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 12I17-N01        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 12J15-N04        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 13D12-N08        | 2        |
| Fagron                 | Spironolacton | 13G03-N09        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 13G16-B08        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 13G16-B08-288051 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14B20B06294618   | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14B20-B06-294618 | 5        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14j02-b02-303621 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14J02-B02-303621 | 5        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14J02-B02-303622 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 14J02-B303621    | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 15G22-B10-311159 | 2        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16A14-B05        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16A14-B05-317123 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16A14-B05-525187 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16D15-B06-320903 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16E20-B06-322016 | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16E20-B06-325478 | 2        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16I06-B04        | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16I06B04329443   | 1        |
| Fagron                 | Spironolacton | 16I06-B04-329443 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz      | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Spironolacton | 17116502         | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 17E22-B11-335454 | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 17E22-B11-335455 | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 17H16-B05        | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 17H16-B05-344771 | 3        |
| Fagron                  | Spironolacton | 18208003         | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 18A24-B03        | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 18A24-B03-349548 | 6        |
| Fagron                  | Spironolacton | 18A24-B03-354314 | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 18G12-B01-356145 | 3        |
| Fagron                  | Spironolacton | 19C29-B06-191465 | 3        |
| Fagron                  | Spironolacton | 19H23-B06-194244 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 19H23-B06-194245 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 19H23-B06-194569 | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 19H23-B06-194245 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 2006012-01       | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 20B24-B04        | 2        |
| Fagron                  | Spironolacton | 20B24-B04-200519 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 20B24-B04-200520 | 5        |
| Fagron                  | Spironolacton | 20H19-B01-202267 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 20H19-B01-213618 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 21H27-B05-217974 | 3        |
| Fagron                  | Spironolacton | 21H27-B05-222385 | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 2415E-03249      | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 2517Q03249       | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 2918E-03249      | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | 80616-7          | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | B01-2022607      | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | B04-2005109      | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | B04-2005200      | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | e1n170404        | 1        |
| Fagron                  | Spironolacton | SA1063           | 2        |
| Fiebig                  | Spironolacton | 191163001        | 1        |
| Fiebig                  | Spironolacton | 19h23-b06-194567 | 1        |
| Fiebig                  | Spironolacton | B06-1945607      | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 12049105         | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 13D12-N08        | 1        |
| GEHE                    | Spironolacton | 16077325         | 1        |
| gehe                    | Spironolacton | 17E22-B11-335455 | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 17H16-B05-341740 | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 18208003         | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 19015803         | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 191163008        | 1        |
| Gehe                    | Spironolacton | 21000085010      | 1        |
| Jenne                   | Spironolacton | 14378715         | 1        |
| Noweda/ Caesar&Loren... | Spironolacton | 18208008         | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 1101013-0        | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 14378710         | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 1504016-01       | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 1602006-01       | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 1612002-01       | 1        |
| noweda                  | Spironolacton | 16A14-B05-525187 | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 19H23-B06-194245 | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 21000085017      | 1        |
| Noweda                  | Spironolacton | 22000904013      | 1        |
| Noweeda                 | Spironolacton | 22000904005      | 1        |
| Phoenix                 | Spironolacton | 1612002-01       | 2        |
| Phoenix                 | Spironolacton | 18208008         | 1        |
| Phoenix                 | Spironolacton | 18A24-B03-354314 | 1        |
| Phoenix                 | Spironolacton | 19C29-B06-191465 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz      | Charge            | Spektren |
|--------------------------|---------------|-------------------|----------|
| Phoenix                  | Spironolacton | 19H23-B06-1942405 | 2        |
| Phönix                   | Spironolacton | 1101013-03        | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 17H16-B05-344771  | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 1809020-01        | 2        |
| Phönix                   | Spironolacton | 18208003          | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 18208004          | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 191163002         | 3        |
| Phönix                   | Spironolacton | 20003886005       | 2        |
| Phönix                   | Spironolacton | 2006012-01        | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 21000085007       | 1        |
| Phönix                   | Spironolacton | 2203010-01        | 2        |
| Sanacorp/Phoenix         | Spironolacton | 13124315          | 2        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 11042612          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 12049130          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 1212034-01        | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 13124304          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 13124315          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 16077325          | 2        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 18004913          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 18208004          | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 19H23-B06-194567  | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 20003886005       | 1        |
| Sanacorp                 | Spironolacton | 9330610           | 1        |
| WE Phönix 25.11..201...  | Spironolacton | 16077303          | 1        |
| Zhejiang Langhua /Phönix | Spironolacton | 18004917          | 2        |
| Zhejiang Langhua /Phönix | Spironolacton | 18208003          | 1        |
| Zhejiang Langhua Pha...  | Spironolacton | Q3312             | 1        |
| Zhejiang/Phoenix         | Spironolacton | 0T00E1902002      | 1        |

- 220 979 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 081 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spironolacton* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 470             | 0              | 148 661         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 556             | 0              | 173 687         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1087            | 96             | 220 979         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7234 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,9209 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 91,8850 % (> 91,6314 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21032     | 21032              | 0,00                      | 123,39                          |
| 21076     | 21032              | 4,32                      | 119,53                          |
| 22369     | 22369              | 0,00                      | 128,09                          |
| 22385     | 22369              | 6,72                      | 117,85                          |
| 22386     | 22444              | 5,29                      | 117,76                          |
| 22444     | 22444              | 0,00                      | 118,25                          |
| 22942     | 22369              | 3,78                      | 122,02                          |
| 24548     | 24548              | 0,00                      | 118,05                          |
| 25213     | 25213              | 0,00                      | 113,53                          |
| 25311     | 25311              | 0,00                      | 124,54                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Stärke</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20790-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Maydis amyllum; Oryzae amyllum; Reisstärke; Solani amyllum; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4; SyrSpend® SF pH4 neo; Tritici amyllum; Weizenstärke

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von SyrSpend® SF Alka: Bitte Probe vor der Messung schütteln, um eine gleichmäßige Partikelverteilung zu gewährleisten.

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Stärke                  | 31    | 23    | 459   |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Stärke* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Maltodextrin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Maltodextrin                             | 27,24                  | –                              |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | 31,92                  | 17,94                          |
| Natriumcromoglicat                       | 49,32                  | –                              |
| Polymyxin-B-sulfat                       | 74,97                  | 30,39                          |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 15,26                          |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 16,52                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 27,25                          |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 33,59                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 40,55                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 41,24                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 46,61                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 57,09                          |
| Selenhefe                                | >50                    | 59,91                          |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 70,05                          |
| Fructose                                 | >50                    | 73,64                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 74,26                          |
| Oxalsäure                                | >50                    | 74,57                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 76,64                          |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 92,90                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 101,08                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 113,11                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 127,34                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 128,54                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 152,35                         |
| Estriol                                  | >50                    | 166,48                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Kartoffelstärke                  | 12360213         | 20996     | 40       | 1403494            |
| Caelo     | Kartoffelstärke                  | 14033815         | 21965     | 60       | 20140207           |
| Caelo     | Kartoffelstärke                  | 161237           | 22449     | 60       | 20160621*          |
| Klenk     | Kartoffelstärke                  | 0094A170123      | 23923     | 40       | 20170309           |
| Klenk     | Kartoffelstärke                  | 0094A180919-01   | 25382     | 40       | 20200804           |
| Caelo     | Maisstärke                       | 13154914         | 21827     | 60       | 20130529           |
| Caelo     | Maisstärke                       | 161385           | 22450     | 60       | 20160621*          |
| Caelo     | Maisstärke                       | 182748           | 24361     | 40       | 20181031*          |
| Klenk     | Maisstärke                       | 0064A200427-01   | 25383     | 40       | 20200515           |
| Caelo     | Reisstärke                       | 12068525         | 20790     | 40       | 20120327           |
| Caelo     | Reisstärke                       | 16144501         | 22585     | 40       | 20160504           |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 1912005          | 25080     | 40       | 20200109*          |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2101008          | 25534     | 40       | 20210129*          |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2107016          | 25767     | 50       | 20210816*          |
| Fagron    | Reisstärke                       | 16B25-B01-327231 | 23219     | 40       | 20160308           |
| Fagron    | Reisstärke                       | 16B25-B01-327231 | 23220     | 40       | AR-17-FG-015298-02 |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 17D11-B04-332593 | 23448     | 40       | 20170505           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 17D11-B04-332593 | 23449     | 40       | 20170505           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 17F14-B02-335945 | 23750     | 20       | 1804106            |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 18B21-B08-347192 | 24112     | 40       | 1809264            |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 18C13-B11-350851 | 24290     | 40       | 20180502           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 20B25-F06-369913 | 25363     | 40       | 20200424           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 15A26-B04-311720 | 22496     | 40       | 1608352            |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 15A26-B04-311720 | 22497     | 40       | 20150223           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 15A26-B04-305667 | 22719     | 40       | 1701055            |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 19L05-F10-368874 | 25369     | 40       | 20200320           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 22L20-F03-384076 | 26613     | 40       | 20230124           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 22L20-F03-384076 | 26613SI   | 20       | 20230124           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 21G23-F02-379002 | 25755     | 50       | 2112411            |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 23A18-H15-00941  | 26568     | 40       | 20230120           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 23C21-H01-00941  | 26677     | 40       | 20230328           |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 23C21-H01-00941  | 26677SI   | 20       | 20230328           |
| Caelo     | Weizenstärke                     | 14023203         | 21447     | 60       | AR-16-FG-011433-01 |
| Caelo     | Weizenstärke                     | 15124707         | 22246     | 60       | 20150527           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Klenk     | Weizenstärke | 0104A141114 | 21973     | 60       | 20141210   |
| Klenk     | Weizenstärke | 0104A160512 | 23510     | 40       | 20160628   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1540 Spektren von 36 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 31 verschiedenen Chargen.
- 147 591 Spektren aus insgesamt 2718 Chargen von 474 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1210 Spektren von 35 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Kartoffelstärke | 15062921 | 23189     | 40       |
| Caelo     | Kartoffelstärke | 173003   | 23811     | 40       |
| Caelo     | Kartoffelstärke | 20001764 | 25660     | 40       |
| Caelo     | Kartoffelstärke | 21004156 | 26015     | 30       |
| Caelo     | Maisstärke      | 16138505 | 23217     | 40       |
| Caelo     | Maisstärke      | 172873   | 23813     | 40       |
| Caelo     | Maisstärke      | 170474   | 24037     | 40       |
| Caelo     | Reisstärke      | 162180   | 22642     | 40       |
| Caelo     | Reisstärke      | 190169   | 24551     | 40       |
| Caelo     | Reisstärke      | 190168   | 24553     | 40       |
| Caelo     | Reisstärke      | 20001724 | 25661     | 40       |
| Euro OTC  | Reisstärke      | 2204008  | 26200     | 40       |
| Euro OTC  | Reisstärke      | 2301042  | 26596     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge           | Proben-ID          | Spektren |
|-----------|----------------------------------|------------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2309004          | 26932              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 15H11-B04-311722 | 22494              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 22B04-F07-381936 | 26457              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 15H13-B03-314611 | 23450              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 16J10-B03-330757 | 23749              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 23B13-F02-384539 | 26731              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 22B04-F01-381138 | 25936              | 40       |
| Caelo     | Weizenstärke                     | 15421507         | 23509              | 40       |
| Caelo     | Weizenstärke                     | 181200           | 24014              | 40       |
| Caelo     | Weizenstärke                     | 192516           | 24885              | 40       |
| Caelo     | Kartoffelstärke                  | 21004156         | 26015SI            | 10       |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2204008          | 26200SI            | 20       |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2301042          | 26596SI            | 20       |
| Euro OTC  | Reisstärke                       | 2309004          | 26932SI            | 20       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 15H11-B04-311722 | 22495              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 15H11-B04-311722 | 22718              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 17F14-B02-335945 | 23750 <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 15H11-B04-311722 | 23768              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka    | 22B04-F07-381936 | 26457SI            | 20       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 15H13-B03-314611 | 23451              | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4     | 23B13-F02-384539 | 26731SI            | 20       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo | 22B04-F01-381138 | 25936SI            | 10       |

- 173033 Spektren aus insgesamt 3443 Chargen von 799 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1671 Spektren von 448 *Apo-Ident*-Kunden aus 475 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 441 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                      | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|
|           | Reisstärke                    | 20004428022       | 2        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22109-F01-283384  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F22-382195  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F06-381564  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F07-381936  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22I09-F02-383489  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04F02383639    | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F02-383639  | 1        |
|           | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F06-3636502 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|----------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F06-383652 | 4        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F11-383746 | 3        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22j31-F01-526993 | 1        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22K08-F02-383826 | 4        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22L20-F03-384076 | 1        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 23A03-F10-384538 | 1        |
|                            | Maisstärke                    | 30502-01         | 1        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F02-2845309      | 1        |
|                            | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F07-3819306      | 1        |
| AHD                        | Maisstärke                    | 64A170123        | 1        |
| AHD                        | Maisstärke                    | 64A230502-01     | 1        |
| Alliance Healthcare        | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F12-374282 | 1        |
| Alliance                   | Weizenstärke                  | 192516005        | 1        |
| Anzag 17.04.13 ek: 9,65EUR | Weizenstärke                  | 104A120621       | 2        |
| Bombastus                  | Kartoffelstärke               | 12214303         | 2        |
| Bombastus                  | Maisstärke                    | 15310902         | 1        |
| Bombastus                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18I16-B01-357703 | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 10061134         | 2        |
| Caelo                      | Maisstärke                    | 10061146         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 10177507         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 10177515         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 104A120621       | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 104A141114       | 3        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 104A160512       | 1        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 104A171122       | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 11132406         | 1        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 11146011         | 1        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 1114611          | 1        |
| Caelo                      | Maisstärke                    | 11179307         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 11186026         | 1        |
| Caelo                      | Kartoffelstärke               | 11301012         | 2        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 11350907         | 1        |
| Caelo                      | Weizenstärke                  | 11350911         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 12166007         | 3        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 12214303         | 1        |
| Caelo                      | Maisstärke                    | 12238705         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 12238714         | 1        |
| Caelo                      | Maisstärke                    | 12238715         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 12238719         | 1        |
| Caelo                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 12B23-B07-305668 | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13005905         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13005908         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13154904         | 3        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13154914         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13305103         | 3        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 13305108         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14011612         | 3        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14011621         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14011630         | 2        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14023203         | 3        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14025710         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14025733         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14025734         | 1        |
| Caelo                      | Kartoffelstärke               | 14033815         | 1        |
| Caelo                      | Maisstärke                    | 14111701         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 14301214         | 3        |
| Caelo                      | Kartoffelstärke               | 15062912         | 2        |
| Caelo                      | Kartoffelstärke               | 15062915         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 15118607         | 1        |
| Caelo                      | Reisstärke                    | 15119011         | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Weizenstärke                  | 15124707         | 2        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 15124710         | 1        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 1512477          | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15210908         | 2        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310902         | 4        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310903         | 3        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310904         | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310908         | 2        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310909         | 2        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 15310914         | 6        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 15421507         | 2        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 16101401         | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 16138505         | 5        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 16138507         | 4        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 16144506         | 1        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 16162905         | 3        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 16218002         | 2        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 16218009         | 1        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 16218013         | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10-B03-330757 | 1        |
| Caelo     | Kartoffelstärke               | 17037404         | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 17047404         | 12       |
| Caelo     | Reisstärke                    | 17173501         | 2        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 17183201         | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 17287302         | 7        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 17287305         | 2        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 17287306         | 1        |
| Caelo     | Kartoffelstärke               | 17327201         | 3        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 17327502         | 1        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 17327503         | 2        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 17327506         | 2        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 17327601         | 2        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 18120004         | 2        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 18120012         | 2        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18125-B15-357803 | 1        |
| Caelo     | Kartoffelstärke               | 182059005        | 2        |
| Caelo     | Kartoffelstärke               | 18205905         | 3        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 18274802         | 9        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 18274804         | 11       |
| Caelo     | Maisstärke                    | 18274808         | 2        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18871B06         | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22_B05_346147 | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18B21-B08        | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C13-B11-350851 | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-B12-353473 | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-B02        | 1        |
| Caelo     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J25-B15-357803 | 2        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 190168001        | 1        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 190168003        | 5        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 190168004        | 3        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 19016801         | 1        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 19016803         | 8        |
| Caelo     | Reisstärke                    | 19016805         | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 1918702          | 1        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 191878005        | 3        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 19187802         | 7        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 19187803         | 1        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 192516001        | 2        |
| Caelo     | Weizenstärke                  | 192516005        | 4        |
| Caelo     | Maisstärke                    | 20000573002      | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Maisstärke                    | 20004426002      | 1        |
| Caelo                     | Maisstärke                    | 20004426005      | 5        |
| Caelo                     | Maisstärke                    | 20004426010      | 1        |
| Caelo                     | Maisstärke                    | 2000442602       | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 20004428002      | 2        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 20004428003      | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 20004428022      | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 200613K3         | 1        |
| Caelo                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20A09-F03-369540 | 1        |
| Caelo                     | Weizenstärke                  | 21002057001      | 2        |
| Caelo                     | Weizenstärke                  | 21002057006      | 1        |
| Caelo                     | Weizenstärke                  | 21002057007      | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 2212M-01115      | 1        |
| Caelo                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 353473           | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 64A130304        | 6        |
| Caelo                     | Maisstärke                    | 64A170123        | 1        |
| Caelo                     | Maisstärke                    | 64A200427-01     | 1        |
| Caelo                     | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 720026-000       | 1        |
| Caelo                     | Reisstärke                    | 9352108          | 1        |
| Caelo                     | Kartoffelstärke               | 94A18091901      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Maisstärke                    | 20000573002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weizenstärke                  | 192516001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Maisstärke                    | 18274808         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Maisstärke                    | 19187802         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Weizenstärke                  | 21002057001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weizenstärke                  | 16162908         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Reisstärke                    | 17327510         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weizenstärke                  | 18120012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Maisstärke                    | 18274802         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Maisstärke                    | 18274804         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Reisstärke                    | 190168004        | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weizenstärke                  | 192516005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Maisstärke                    | 20000573002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Maisstärke                    | 20004426006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weizenstärke                  | 21000570005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weizenstärke                  | 21002057001      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Maisstärke                    | 19187802         | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Maisstärke                    | 17287302         | 1        |
| Cealo/Sanacorp            | Maisstärke                    | 20000573002      | 1        |
| Cealo                     | Reisstärke                    | 13305103         | 1        |
| Cealo                     | Weizenstärke                  | 15421507         | 1        |
| Euro OTC                  | Weizenstärke                  | 104A171122       | 1        |
| Euro OTC                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22-B05-347899 | 1        |
| Euro OTC                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F18-F13-379343 | 1        |
| Euro OTC                  | Maisstärke                    | 64A170123        | 1        |
| Fagon/Novatis             | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08-f03        | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka |                  | 2        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 11111346         | 1        |
| Fagron                    | Reisstärke                    | 12L19-N06        | 1        |
| Fagron                    | Maisstärke                    | 14011627         | 1        |
| Fagron                    | Reisstärke                    | 14F18-B04-301616 | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 14I22-B40-311723 | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 14J22-B40-311723 | 2        |
| Fagron                    | Maisstärke                    | 15310902         | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 15A26-B04-305667 | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 15K03-B01-525173 | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16/10-B03        | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16710-B03        | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 16B03-B07-525234 | 1        |
| Fagron                    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10_B03_330757 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10B03          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10-B03         | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16j10-b03-330757  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10B03330757    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10-B03-330757  | 8        |
| Fagron    | Maisstärke                    | 17287302          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D11-804-332593  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D11-B04         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D11-B04-332593  | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D11-bo4-332593  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D29-B11         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17F14802-335945   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17F14B02-335945   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17F14-B02-335945  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17F14-B05         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17F14-B05-525556  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18/16-B01-357703  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18/25-B15-357803  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18125-B15-357803  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 181C13-B11-350851 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18821-808-147192  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18821-b08-347192  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18821-B08-347192  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22_B04_346147  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22-B05         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22-B05-346147  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18A22-B05-347899  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18A26-B05         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18a26b05346410    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18A26-B05-346410  | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18A26-Bo5-346410  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18B21-B08         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18B21-B08-347192  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C13_B11_350851  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C13-B11         | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C13-B11-350851  | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C-B11-350851    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-812353473   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-b12         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-B12         | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18h01b12353473    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-B12353473   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-B12-353473  | 24       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H13-B12-353473  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30_B02_355226  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-355226      | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-B02         | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30B02355226    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-B02-355226  | 9        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18I25-B15-357803  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16_B01_357703  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16-B01         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16B01357703    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16-B01-357703  | 11       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J21B113659901   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18j25-B15         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J25B15          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J25-B15         | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18j25b15357803    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J25-B15357803   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18J25-B15-357803  | 21       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11         | 11       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-b11-359901  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21B11359901    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11-359901  | 16       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B113659901  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L25-B15-357803  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19/10-F09-367004  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19029-B07-362182  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19A14-B07         | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19A14-B07_362431  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19A14-B07-362431  | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-807         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29807362182    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29B07          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-B07         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19d29b07362182    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-B07-362182  | 18       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-B11-363786  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-Bo7-362182  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F06-B002        | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F06-B02         | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F06-B02_363789  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F06-b02-363789  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F06-B02-363789  | 29       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12             | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-804-364057  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04         | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19-F12-B04        | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-364057  | 13       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-36-4057 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B07         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B07-526149  | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-364057  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F08         | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F08-3669903 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19j10-F08-366992  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F08-366992  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-f08366993   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F08-366993  | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19j10F09          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F09         | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19j10-f09-364007  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19j10-f09-367004  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19j10-F09-367004  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F09-367004  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19J10-F08-366992  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19K007-F04        | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19K07-F04         | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19K07F04367548    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19K07-F04-367548  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19k07fo4          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19K07-F04-367548  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19Ko7-F04-367548  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-F10         | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-F10-3688704 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-f10-368874  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-F10-368874  | 13       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-F10-368874  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19L05-F10-368874  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 1BL21-B11         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20817-F03         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20818F03          | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20818-F03-369574  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825f0625F06     | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-F06-369913  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-F07         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-F07-3669914 | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-F07369914   | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-F07-369914  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20825-06-3669913  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20A09-F03         | 11       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20A09-F03-369540  | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20A09-F03-3695400 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B18-F03         | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B18-F03-369574  | 10       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F06         | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F06_369913  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F06-369913  | 29       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F07         | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F07-369914  | 9        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F07-369914  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B818-F03-369574 | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20c24-F02         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20C24-F02         | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20c24-f02-372398  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20c24-F02-372398  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20C24-F02-372398  | 16       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20C24-F09         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20C24-F02         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20D15-F08         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20D15-F08-371028  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20D16-F01         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20D16-F06         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08_F03_372517  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08-F03         | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08-F03-372517  | 16       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08-F04-372518  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F18-F13-379343  | 21       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F18-F14         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20F18-F14-379344  | 11       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F09-526400  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F11         | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F11-374279  | 19       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F12         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F12-374282  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20Go3-f12-374282  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21101-F02-380031  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 211021-01         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21826-F08-379141  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21926-F07-378133  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21A21-376829      | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21A21-F01         | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21A21-F01-376829  | 18       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21A21-F01         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26-F06         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26-F07-378133  | 9        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26-F08         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26-F08-379141  | 10       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26-F07378133   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge            | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F03         | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08F03378828    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F03-378828  | 20       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F04         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F04-378832  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24F01379228    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F01-379228  | 14       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F03-379228  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F03526598   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F03-526598  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F04         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F04-379672  | 4        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F24-F01         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F03-378828  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21H16-F06         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21H16-F06-0000    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21H16F06379894    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21H16-F06-379894  | 23       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 21H20-F02-380674  | 9        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21I01-F02         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21I01-F02-380031  | 25       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21I01-F02-380031  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L07-F04-381033  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L07-F05         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L07F05381032    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L07-F05-381032  | 40       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L-07-F05-381032 | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22007-F04         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22109-F02         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22109-F03-383490  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22804-F06         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22804-F06-381564  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12F20381408    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F20-381408  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F21         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12F21526828    | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F21-526828  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F22-382195  | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22A12-F24-382104  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F04-381555  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04F05-3819009  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F05-381909  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F05-381975  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F06         | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04F06-381564   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F06-381564  | 12       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F07-381936  | 2        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22C07-F03         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22C07-F03-382305  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22C07-F04         | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22C07-F04-382813  | 7        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22I09-F01-383384  | 3        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22I09-F02-383489  | 8        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F02-383639  | 5        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J04-F06-383652  | 10       |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22J31-F01-526993  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22K08F02-383826   | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22K08-F02-383826  | 6        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22I09-F01-383384  | 1        |
| Fagron    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22I09-F03-383490  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 22L20-F03-384076 | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B18F03369574   | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 318828           | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 379672           | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 6369913          | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 720026-0000      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 7-378133         | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 802-3637809      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | B02-3637809      | 4        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | B07-5261409      | 3        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F01-3768209      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F01-376829       | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F02-3723908      | 4        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F02-3800301      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F02-3834809      | 3        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F03-3695400      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F03-3695704      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F03-3725107      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F03-3788208      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F0538103002      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F06-3699103      | 3        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F06-369913       | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F07-3699104      | 3        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F07-3781303      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F08-3669902      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F08-3669903      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F08-3791401      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F09-3670004      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F10-3688704      | 2        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F1137427009      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F11-3742709      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F12-3748002      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | F03-3725107      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F04-3815505      | 1        |
| Fagron                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F06-3798904      | 1        |
| Fargon / AHD                | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F09-526400 | 1        |
| Fargon/AHD                  | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18C13-B11        | 1        |
| Fargon/Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F06-369913 | 2        |
| Fargon                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-364057 | 1        |
| Fargon                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21B26F07378133   | 1        |
| Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR | Weizenstärke                  | 11350911         | 1        |
| Fiebig                      | Weizenstärke                  | 104A201028-01    | 1        |
| Fiebig                      | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 20F08-F03        | 1        |
| Fiebig                      | Maisstärke                    | 64A170123        | 1        |
| Fischar/Gehe                | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11-359901 | 1        |
| Fragon/ Noweda              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-364057 | 2        |
| Fragron / Gehe              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20G03-F11-374279 | 1        |
| Fresenius                   | Weizenstärke                  | 13305103         | 1        |
| Gehe                        | Weizenstärke                  | 1028-01          | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 16138505         | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 17287302         | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 17287305         | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 18274802         | 2        |
| Gehe                        | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18A26-B05-346410 | 1        |
| Gehe                        | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18H01-B12-353473 | 10       |
| Gehe                        | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16-B01-357703 | 3        |
| Gehe                        | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11        | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 19187802         | 1        |
| Gehe                        | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 19A14-B07-362431 | 1        |
| Gehe                        | Maisstärke                    | 64A130304        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| Gutenberg-Apotheke | Reisstärke                    | 12360216         | 1        |
| Kehr               | Weizenstärke                  | 104A160512       | 1        |
| Klemk              | Weizenstärke                  | 104A160512       | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 101A201028-01    | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 1028-01          | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A101116       | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 104A120621       | 5        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 104A130304       | 8        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104a141114       | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 104A141114       | 9        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104a160512       | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A160512       | 8        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104a171122       | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A171122       | 12       |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A19100101     | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A191001-01    | 3        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A200107-01    | 2        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A201028-01    | 4        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 104A210720-01    | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 10720-01         | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 10816-01         | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 10A160512        | 1        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 191001-001       | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 200427-001       | 2        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 220328A          | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 4263535          | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 427-01           | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 64A080218        | 5        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 64a130304        | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 64A130304        | 18       |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A170123        | 31       |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A181203        | 15       |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A20042701      | 2        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A200427-01     | 16       |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64-A-200427-01   | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A21081601      | 1        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 64A210816-01     | 2        |
| Klenk              | Maisstärke                    | 6A181203         | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 84A130304        | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 84A141114        | 4        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 84A180522        | 2        |
| Klenk              | Weizenstärke                  | 91001-01         | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 94A100122        | 1        |
| Klenk              | Kartoffelstärke               | 94A110512        | 1        |
| Klenk              | Reisstärke                    | 94A130304        | 5        |
| Klenk              | Kartoffelstärke               | 94a170123        | 1        |
| Klenk              | Kartoffelstärke               | 94A170123        | 4        |
| Klenk              | Kartoffelstärke               | 94A180919        | 1        |
| Klenk              | Kartoffelstärke               | 94A180919-01     | 1        |
| Klosterring        | Weizenstärke                  | 15421507         | 1        |
| Koisser            | Reisstärke                    | WE07032013       | 1        |
| Nachprüfung        | Weizenstärke                  | 3082019-1        | 1        |
| Nachprüfung        | Reisstärke                    | 3709E01116       | 1        |
| Nachprüfung        | Maisstärke                    | AP200525-12      | 1        |
| Noweda/Hedinger    | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J16-B01-357703 | 1        |
| Noweda             | Reisstärke                    | 14011621         | 1        |
| Noweda             | Reisstärke                    | 14023203         | 1        |
| noweda             | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 15I22-B02-52176  | 1        |
| Noweda             | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11-359901 | 1        |
| Noweda             | Maisstärke                    | 20004426006      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                      | Charge                 | Spektren |
|----------------------|-------------------------------|------------------------|----------|
| Noweda               | Reisstärke                    | 20004428009            | 1        |
| Noweda               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 20B25-F07              | 1        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-B02-355226       | 1        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18J25-B15-357803       | 1        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18L21-B11-359901       | 6        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-B07-362182       | 4        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19D29-B11-363786       | 3        |
| Phoenix              | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | F03-3788208            | 1        |
| Phönix/Fagon         | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 17D11-B04-332593       | 1        |
| Phönix               | Weizenstärke                  | 104A191001-01          | 1        |
| PHÖNIX               | Weizenstärke                  | 16162905               | 1        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 16J10-B03-330757       | 3        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 18B13-B11-350851       | 1        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4  | 18H30-B02-355226       | 8        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 19F12-B04-364057       | 1        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F03378828        | 1        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21L07-F05              | 3        |
| Phönix               | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22B04-F04-381555       | 8        |
| phönix               | Reisstärke                    | 84a141114              | 1        |
| Phönix               | Reisstärke                    | 84A141114              | 2        |
| Sanacorp             | Maisstärke                    | 18274808               | 1        |
| Sanacorp             | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 21F08-F03-378828210166 | 1        |
| Sanacorp             | SyrSpend <sup>®</sup> SF Alka | 22804-F07              | 1        |
| Sanacorp             | Maisstärke                    | 64A181203              | 1        |
| Sanacorp             | Reisstärke                    | 84A141114              | 1        |
| sanacorp             | Reisstärke                    | 94A130304              | 1        |
| Spinnrad GmbH        | Maisstärke                    | 519408192              | 1        |
| VDL;03.03.15;3,04EUR | Reisstärke                    | 14011627               | 1        |
| VDL;3,03EUR;11.06.15 | Reisstärke                    | 14011630               | 1        |

- 220 491 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 834 Chargen von 714 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stärke* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 1540            | 0              | 147 591         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1210            | 0              | 173 033         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1667            | 4              | 220 490         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,6104 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5041 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,7606 % (> 99,5811 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20790     | 22450              | 8,36                      | 53,53                           |
| 20996     | 20996              | 0,00                      | 70,12                           |
| 21447     | 21447              | 0,00                      | 52,24                           |
| 21827     | 22450              | 5,87                      | 53,20                           |
| 21965     | 22449              | 6,70                      | 73,73                           |
| 21973     | 22450              | 7,81                      | 58,55                           |
| 22246     | 22450              | 11,20                     | 55,98                           |
| 22449     | 22449              | 0,00                      | 69,22                           |
| 22450     | 22450              | 0,00                      | 54,85                           |
| 22496     | 22496              | 0,00                      | 39,70                           |
| 22497     | 22496              | 2,09                      | 39,99                           |
| 22585     | 25767              | 8,40                      | 51,23                           |
| 22719     | 22719              | 0,00                      | 31,92                           |
| 23219     | 23220              | 7,24                      | 37,71                           |
| 23220     | 23220              | 0,00                      | 44,49                           |
| 23448     | 24112              | 16,49                     | 52,39                           |
| 23449     | 24112              | 15,98                     | 51,79                           |
| 23510     | 21447              | 12,52                     | 59,08                           |
| 23750     | 23750              | 0,00                      | 54,10                           |
| 23923     | 22449              | 7,18                      | 71,40                           |
| 24112     | 24112              | 0,00                      | 61,24                           |
| 24290     | 24112              | 7,26                      | 59,73                           |
| 24361     | 24361              | 0,00                      | 55,46                           |
| 25080     | 25080              | 0,00                      | 29,68                           |
| 25363     | 24112              | 17,30                     | 47,84                           |
| 25369     | 22496              | 9,93                      | 35,31                           |
| 25382     | 22449              | 9,76                      | 68,56                           |
| 25383     | 22450              | 9,24                      | 47,62                           |
| 25534     | 25534              | 0,00                      | 33,50                           |
| 25755     | 25755              | 0,00                      | 41,80                           |
| 25767     | 25767              | 0,00                      | 49,32                           |
| 26568     | 22496              | 15,54                     | 35,40                           |
| 26613     | 22496              | 5,81                      | 39,28                           |
| 26677     | 22496              | 9,73                      | 37,21                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe



mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Stearinsäure 50**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20869-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum; Acidum stearinicum; Stearinsäure

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Stearinsäure 50         | 6     | 4     | 35    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Hartfett | 93,46                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 12241910 | 20869     | 40       | AR-15-FG-007284-01 |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 14359310 | 21793     | 60       | 20150126           |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 14359310 | 21928     | 60       | AR-16-FG-004044-01 |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 14359314 | 22274     | 60       | 20150126           |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 170810   | 23294     | 40       | 20170426*          |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 170810   | 23667     | 40       | 20170426*          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 192910   | 25066     | 40       | 20191128*  |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 22000750 | 26125     | 30       | 20220429*  |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 22000750 | 26125SI   | 20       | 20220429*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 741 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz        | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 163469      | 23032     | 40       |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 180809      | 24036     | 40       |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 20003933010 | 25731     | 50       |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 23001610    | 26833     | 40       |
| Caelo     | Stearinsäure 50 | 23001610    | 26833SI   | 20       |

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 87 Spektren von 41 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                | Substanz        | Charge      | Spektren |
|--------------------------|-----------------|-------------|----------|
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 11103706    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 11308505    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 11308514    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 12241911    | 2        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 12241914    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 12241915    | 2        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 12241930    | 3        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 14359314    | 4        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 1609611     | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 16096301    | 2        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 16096311    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 1617081006  | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 17081003    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 17081006    | 5        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 1808013     | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18080901    | 4        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18080913    | 4        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18238002    | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18238004    | 5        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18238006    | 2        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 18238010    | 4        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 192910002   | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 192910005   | 2        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 192910010   | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 192910012   | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 2000393001  | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 20003933002 | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 21003445001 | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 21003445002 | 1        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 22000750004 | 4        |
| Caelo                    | Stearinsäure 50 | 23933002    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Stearinsäure 50 | 18238010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Stearinsäure 50 | 20003933002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Stearinsäure 50 | 18238006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Stearinsäure 50 | 192910      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Stearinsäure 50 | 18238006    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Stearinsäure 50 | 18238010    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Stearinsäure 50 | 192910005   | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Stearinsäure 50 | 20003933001 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Stearinsäure 50 | 20003933010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Stearinsäure 50 | 21003445002 | 1        |
| Caesar & Loretz          | Stearinsäure 50 | 14359310    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Stearinsäure 50 | 11308505    | 1        |
| Caleo                    | Stearinsäure 50 | 16096301    | 1        |
| GEHE                     | Stearinsäure 50 | 18238006    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz        | Charge   | Spektren |
|-----------|-----------------|----------|----------|
| Jenne     | Stearinsäure 50 | 18080901 | 1        |
| Kehr      | Stearinsäure 50 | 16346902 | 1        |
| Phoenix   | Stearinsäure 50 | 12241915 | 1        |
| Phönix    | Stearinsäure 50 | 1224915  | 1        |
| Phönix    | Stearinsäure 50 | 18080901 | 1        |
| ROHA      | Stearinsäure 50 | 130240   | 1        |

- 222 075 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 270 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stearinsäure 50* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 390             | 0              | 148 741         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 85              | 2              | 222 075         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4615 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,7011 % (> 94,2529 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20869     | 20869                  | 0,00                         | 125,02                             |
| 21793     | 21928                  | 7,19                         | 123,31                             |
| 21928     | 21928                  | 0,00                         | 128,63                             |
| 22274     | 25066                  | 6,87                         | 120,62                             |
| 23294     | 23294                  | 0,00                         | 121,08                             |
| 23667     | 23667                  | 0,00                         | 120,04                             |
| 25066     | 25066                  | 0,00                         | 121,01                             |
| 26125     | 26125                  | 0,00                         | 129,36                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sulfacetamid</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20695-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Sulfacetamidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sulfacetamid            | 6     | 3     | 38    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Sulfadiazin  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sulfamerazin | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 167,25                 | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sulfacetamid | 11085910    | 20695     | 40       | 1402651    |
| Caelo     | Sulfacetamid | 15445901    | 23251     | 40       | 20160126   |
| Caelo     | Sulfacetamid | 15445901    | 23456     | 40       | 20160126   |
| Caelo     | Sulfacetamid | 20002794001 | 25515     | 40       | 20201022   |
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 1312012-01  | 21633     | 60       | 20140117   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 1509018 | 21902     | 60       | 20150929*  |
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 2101027 | 25546     | 40       | 20210127*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 1702006 | 23157     | 40       |
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 1808035 | 24193     | 40       |
| Euro OTC  | Sulfacetamid | 1907026 | 24804     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 181 Spektren von 80 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 38 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz     | Charge      | Spektren |
|-------------------------|--------------|-------------|----------|
| AHC 12.08.13 EK9,31     | Sulfacetamid | 11085912    | 1        |
| Apo-ident/Alliance      | Sulfacetamid | 1702006-02  | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 10145802    | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 10145811    | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11085909    | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11085911    | 3        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11085912    | 4        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11085913    | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11085914    | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 11095912    | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 1509018-02  | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 15445901    | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 15445902    | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 15445904    | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 15445905    | 2        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 1702006-01  | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 20002794001 | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 20002794002 | 1        |
| Caelo                   | Sulfacetamid | 21003927003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Sulfacetamid | 20002794002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Sulfacetamid | 15445902    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Sulfacetamid | 20002794001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Sulfacetamid | 20002794002 | 2        |
| Caesar & Loretz         | Sulfacetamid | 15445902    | 1        |
| EuRho/Jenne             | Sulfacetamid | 2101027-01  | 1        |
| EuRho/Noweda            | Sulfacetamid | 1702006-04  | 1        |
| EuRho/Phönix            | Sulfacetamid | 1702006-02  | 1        |
| EuRho                   | Sulfacetamid | 210102701   | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1112032-01  | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1112032-02  | 4        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1312012-01  | 4        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1312012-02  | 2        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1509018-01  | 5        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1509018-02  | 5        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1509018-03  | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1702006-01  | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1702006-02  | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 170200604   | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1702006-04  | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1808035-01  | 2        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1907026     | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 190702601   | 3        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 1907026-01  | 33       |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 2101027     | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 2101027-01  | 21       |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | 5119E01073  | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | AP210205-03 | 1        |
| Euro OTC                | Sulfacetamid | AP220721-02 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge       | Spektren |
|-------------------------|--------------|--------------|----------|
| EuroRho 24.05.2013 A... | Sulfacetamid | 1112032-02   | 2        |
| Gehe/EuRho              | Sulfacetamid | 2101027-02   | 1        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 11085904     | 1        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 1112032-01   | 4        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 1312012-01   | 2        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 1312012-02   | 1        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 1505025-01   | 1        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 190702601    | 1        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 1907026-01   | 2        |
| Gehe                    | Sulfacetamid | 2101027-01   | 1        |
| Ge-Hh                   | Sulfacetamid | 20002794002  | 2        |
| Industrias GmbH / Ph    | Sulfacetamid | 64518        | 1        |
| Katwijk Chemie B.V.     | Sulfacetamid | 15445902     | 3        |
| Katwijk Chemie          | Sulfacetamid | 1702006-01   | 1        |
| Noweda                  | Sulfacetamid | 15445904     | 1        |
| Noweda                  | Sulfacetamid | 1702006-02   | 1        |
| Noweda                  | Sulfacetamid | 2101027-01   | 2        |
| Noweda200002794001      | Sulfacetamid | 200002794001 | 1        |
| Phoenix 17.02.2015      | Sulfacetamid | 1312012-02   | 2        |
| Phoenix                 | Sulfacetamid | 15445904     | 1        |
| Phönix 23.06.2014       | Sulfacetamid | 1312012-01   | 1        |
| Phönix Gotha            | Sulfacetamid | 11085911     | 1        |
| Phönix Gotha            | Sulfacetamid | 1312012-02   | 1        |
| Phönix                  | Sulfacetamid | 11085910     | 1        |
| Phönix                  | Sulfacetamid | 1509018-02   | 1        |
| Phönix                  | Sulfacetamid | 15445905     | 1        |
| Phönix                  | Sulfacetamid | 1907026-01   | 1        |
| Spangropharm            | Sulfacetamid | 11085915     | 1        |

- 221 981 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 265 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfacetamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 178             | 3              | 221 981         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9997 %) | 98,3425 % (> 96,6851 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20695     | 20695              | 0,00                      | 358,48                          |
| 21633     | 21902              | 9,80                      | 363,54                          |
| 21902     | 21902              | 0,00                      | 366,32                          |
| 23251     | 21902              | 9,64                      | 355,86                          |
| 23456     | 21902              | 7,80                      | 359,33                          |
| 25515     | 21902              | 12,36                     | 358,28                          |
| 25546     | 25546              | 0,00                      | 360,46                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sulfadiazin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20753-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sulfadiazin             | 6     | 4     | 21    |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|              | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------|--------------------------------------------------------|
| Sulfacetamid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Sulfamerazin | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 214,66                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sulfadiazin | 12164101 | 20753     | 40       | 1402053    |
| Caelo     | Sulfadiazin | 13150011 | 21744     | 60       | 20130708   |
| Caelo     | Sulfadiazin | 170566   | 23319     | 40       | 20170330*  |
| Caelo     | Sulfadiazin | 17056602 | 23374     | 40       | 20170330   |
| Caelo     | Sulfadiazin | 17056602 | 23447     | 40       | 20170330   |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Sulfadiazin | 191850      | 24735     | 40       | 20190730*  |
| Caelo     | Sulfadiazin | 20000240002 | 25513     | 40       | 20200430   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Sulfadiazin | 172222           | 23630     | 30       |
| Caelo     | Sulfadiazin | 190683           | 24523     | 40       |
| Caelo     | Sulfadiazin | 21002176001      | 26412     | 40       |
| Fagron    | Sulfadiazin | 21G10-B22-216650 | 26061     | 40       |
| Fagron    | Sulfadiazin | 21G10-B22-216650 | 26061SI   | 10       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 47 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 21 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz    | Charge      | Spektren |
|----------------------|-------------|-------------|----------|
| Caelo                | Sulfadiazin | 11194204    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 13150004    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358901    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358905    | 2        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358906    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358910    | 4        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358913    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 17358917    | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 19068302    | 3        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 191850001   | 2        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 191850002   | 2        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 20000240002 | 4        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 20000240003 | 6        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 2000024002  | 2        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 200024003   | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 20003569003 | 4        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 21002176001 | 1        |
| Caelo                | Sulfadiazin | 240002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 19068301    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 19068302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 20000240005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 20000240006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 20003569002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Sulfadiazin | 20003569003 | 3        |

- 222 115 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 286 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfadiazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 47              | 0              | 222 115         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 87,2340 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20753     | 20753              | 0,00                      | 422,81                          |
| 21744     | 23319              | 6,93                      | 427,32                          |
| 23319     | 23319              | 0,00                      | 427,30                          |
| 23374     | 23319              | 6,10                      | 426,11                          |
| 23447     | 23319              | 4,74                      | 426,96                          |
| 24735     | 24735              | 0,00                      | 427,88                          |
| 25513     | 20753              | 8,47                      | 426,78                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sulfogaiacol-Hydrat</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20327-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sulfogaiacol-Hydrat; Kalium Guajacolsulfonicum; Kalium sulfoguaiacolicum; Sulfogaiacol-Hydrat; Sulfogaiacolum hydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sulfogaiacol-Hydrat     | 6     | 2     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 72,50                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant   | Substanz            | Charge        | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|---------------------|---------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo       | Sulfogaiacol-Hydrat | 13405805      | 21696     | 45       | 20140108           |
| Caelo       | Sulfogaiacol-Hydrat | 190303        | 24495     | 40       | 20190222*          |
| Caelo       | Sulfogaiacol-Hydrat | 20001657      | 25191     | 40       | 20200619*          |
| Gatt-Koller | Sulfogaiacol-Hydrat | 1156/04152115 | 21843     | 60       | 20150410           |
| Gatt-Koller | Sulfogaiacol-Hydrat | 4543/01170317 | 23113     | 40       | AR-17-FG-012520-01 |
| Gatt-Koller | Sulfogaiacol-Hydrat | 23J00290      | 26680     | 40       | 20230314           |
| Gatt-Koller | Sulfogaiacol-Hydrat | 23J00290      | 26680SI   | 20       | 20230314           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 285 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 846 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Sulfogaiacol-Hydrat | 170919 | 23300     | 40       |
| Caelo     | Sulfogaiacol-Hydrat | 190921 | 24732     | 40       |
| Caelo     | Sulfogaiacol-Hydrat | 170919 | 23306     | 40       |

- 174 123 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|----------|
| Caelo     | Sulfogaiacol-Hydrat | 15343912 | 12       |

- 222 150 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfogaiacol-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 285             | 0              | 148 846         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 120             | 0              | 174 123         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 12              | 0              | 222 150         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8947 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21696     | 23113             | 21,88                     | 203,38                          |
| 21843     | 23113             | 26,26                     | 198,92                          |
| 23113     | 23113             | 0,00                      | 213,41                          |
| 24495     | 24495             | 0,00                      | 207,42                          |
| 25191     | 25191             | 0,00                      | 221,60                          |
| 26680     | 25191             | 25,80                     | 214,20                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe



mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Sulpirid</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005288-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Sulpirid; Sulpiridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Sulpirid                | 2     | 3     | 0     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                  | Art der Abgrenzung                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| Quetiapinfumarat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 151,72                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant     | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|---------------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron        | Sulpirid | 20I16-F01-374539 | 26320     | 40       | 230502387  |
| Fagron        | Sulpirid | 20I16-F01-374539 | 26320SI   | 20       | 230502387  |
| Pharma Che... | Sulpirid | 21F16-1226       | 26318     | 40       | 20210616   |
| Pharma Che... | Sulpirid | 21F16-1226       | 26318SI   | 20       | 20210616   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 011 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant     | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|---------------|----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron        | Sulpirid | 18H09-B08-355949 | 25692     | 50       |
| FSA Chemicals | Sulpirid | 19G29-APR90102   | 25693     | 50       |
| FSA Chemicals | Sulpirid | 21G16-APR21165   | 26319     | 40       |
| FSA Chemicals | Sulpirid | 21G16-APR21165   | 26319SI   | 20       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 222 162 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 308 Chargen von 720 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulpirid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 0              | 222 162         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulpirid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 26318     | 26320              | 35,67                     | 233,50                          |
| 26320     | 26320              | 0,00                      | 234,02                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tacrolimus-Monohydrat</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 10005936-2024-02-29                                             |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tacrolimus-Monohydrat; Tacrolimusum monohydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tacrolimus-Monohydrat   | 3     | 2     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|             | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------|--------------------------------------------------------|
| Ciclosporin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 120,42                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2201007          | 25941     | 40       | 20220301*  |
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2205032          | 26417     | 30       | 20221110*  |
| Fagron    | Tacrolimus-Monohydrat | 21I24-B12-215778 | 26147     | 40       | 20211223   |
| Fagron    | Tacrolimus-Monohydrat | 21I24-B12-215778 | 26147SI   | 20       | 20211223   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 149 001 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 110 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 1904015 | 24605                | 40       |
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2304013 | 26762                | 40       |
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2201007 | 25941SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2304013 | 26762SI              | 20       |

- 174 133 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz              | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------|----------|
| Euro OTC  | Tacrolimus-Monohydrat | 2304013-01 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tacrolimus-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 130             | 0              | 149 001         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 110             | 0              | 174 133         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,3846 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,5455 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 25941     | 25941                  | 0,00                         | 145,21                             |
| 26147     | 25941                  | 20,49                        | 148,07                             |
| 26417     | 26417                  | 0,00                         | 149,26                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tannin</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20018-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tannin; Acidum tannicum; Tanninum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tannin                  | 6     | 3     | 153   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tannin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Arginin            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 09](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 54,19                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Dequaliniumchlorid         | >50                    | 48,63                          |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | >50                    | 72,35                          |
| Levothyroxin-Natrium       | >50                    | 95,27                          |
| Eosin gelblich             | >50                    | 95,87                          |
| Dithranol                  | >50                    | 489,15                         |
| Acetylsalicylsäure         | >50                    | 539,60                         |
| Natriumsalicylat           | >50                    | 709,01                         |
| Benzoesäure                | >50                    | 1074,05                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Tannin   | 12336016         | 21608     | 60       | 20121127           |
| Caelo     | Tannin   | 172092           | 23631     | 40       | 20170829*          |
| Caelo     | Tannin   | 20002512002      | 25516     | 40       | 20200904           |
| Caelo     | Tannin   | 22001643         | 26254     | 40       | 20220613*          |
| Fagron    | Tannin   | 13H30-B03-287645 | 21653     | 60       | 1711482            |
| Fagron    | Tannin   | 16D08-B04-328410 | 23211     | 40       | AR-17-FG-015963-01 |
| Fagron    | Tannin   | 16D08-B04-328410 | 23501     | 40       | 20160425           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Tannin   | 16074504         | 23205                | 40       |
| Fagron    | Tannin   | 20F16-B04-203751 | 25751                | 50       |
| Fagron    | Tannin   | 21C15-B08-210552 | 25902                | 40       |
| Caelo     | Tannin   | 22001643         | 26254SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Tannin   | 21C15-B08-210552 | 25902SI              | 40       |

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 599 Spektren von 362 *Apo-Ident*-Kunden aus 159 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 152 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| A.H.D.    | Tannin   | 20F16-B04-203751 | 1        |
|           | Tannin   | 21C15-B08-210552 | 2        |
|           | Tannin   | 22001643011      | 1        |
|           | Tannin   | 13E27-N08        | 1        |
|           | Tannin   | 14031919         | 1        |
|           | Tannin   | 15091515         | 1        |
|           | Tannin   | 12336001         | 1        |
|           | Tannin   | 200004500002     | 1        |
|           | Tannin   |                  | 1        |
|           | Tannin   | 10019007         | 1        |
|           | Tannin   | 10315107         | 2        |
|           | Tannin   | 10315110         | 2        |
|           | Tannin   | 1091503          | 1        |
|           | Tannin   | 11302307         | 5        |
|           | Tannin   | 12171101         | 4        |
|           | Tannin   | 12171103         | 2        |
|           | Tannin   | 12171106         | 7        |
|           | Tannin   | 1217112263904    | 1        |
|           | Tannin   | 12336001         | 11       |
|           | Tannin   | 12336005         | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 12336007         | 2        |
|           | Tannin   | 12336009         | 10       |
|           | Tannin   | 12336011         | 1        |
|           | Tannin   | 12336013         | 5        |
|           | Tannin   | 12336014         | 5        |
|           | Tannin   | 12336016         | 7        |
|           | Tannin   | 1236001          | 1        |
|           | Tannin   | 12A27-N01        | 1        |
|           | Tannin   | 13031401         | 1        |
|           | Tannin   | 14031901         | 2        |
|           | Tannin   | 14031903         | 5        |
|           | Tannin   | 14031905         | 3        |
|           | Tannin   | 14031912         | 4        |
|           | Tannin   | 14031913         | 2        |
|           | Tannin   | 14031915         | 2        |
|           | Tannin   | 14031918         | 4        |
|           | Tannin   | 14031919         | 6        |
|           | Tannin   | 14031920         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Caelo     | Tannin   | 15091503         | 3        |
| Caelo     | Tannin   | 15091504         | 4        |
| Caelo     | Tannin   | 15091506         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 15091509         | 18       |
| Caelo     | Tannin   | 15091511         | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 15091512         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 15091515         | 15       |
| Caelo     | Tannin   | 1509509          | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 1524308          | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 15243801         | 11       |
| Caelo     | Tannin   | 15243802         | 3        |
| Caelo     | Tannin   | 15F23-B01-326357 | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16074504         | 15       |
| Caelo     | Tannin   | 16074505         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16074507         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16074509         | 8        |
| Caelo     | Tannin   | 16074509/171027T | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16074516         | 13       |
| Caelo     | Tannin   | 16074517         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16074518         | 8        |
| Caelo     | Tannin   | 16D08-B04-328410 | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16D08-B04-334834 | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 16D08-B04-354470 | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343502         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343503         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343504         | 13       |
| Caelo     | Tannin   | 17343505         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343509         | 8        |
| Caelo     | Tannin   | 17343511         | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 17343515         | 13       |
| Caelo     | Tannin   | 17343518         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343519         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 17343520         | 12       |
| Caelo     | Tannin   | 1734515          | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 18017701         | 6        |
| Caelo     | Tannin   | 191382001        | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 191382002        | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 191382003        | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 191382006        | 19       |
| Caelo     | Tannin   | 191382007        | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 19138202         | 5        |
| Caelo     | Tannin   | 19138203         | 15       |
| Caelo     | Tannin   | 19138204         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 20002512002      | 22       |
| Caelo     | Tannin   | 20004500002      | 19       |
| Caelo     | Tannin   | 20004500007      | 6        |
| Caelo     | Tannin   | 20004500011      | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 20045000007      | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 21101305         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 22001643003      | 3        |
| Caelo     | Tannin   | 2211Q-01052      | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 28011502         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 318E-01052       | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 320E01052        | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 3513A-01052      | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 41161-01052      | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 4413I1052        | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 70132238         | 1        |
| Caelo     | Tannin   | 9128607          | 2        |
| Caelo     | Tannin   | 9128608          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Caelo                     | Tannin          | 91382031          | 1               |
| Caelo                     | Tannin          | B01-326357        | 1               |
| Caelo                     | Tannin          | B04-1976109       | 1               |
| Caelo                     | Tannin          | B04-2037501       | 1               |
| Caelo                     | Tannin          | Tannin20004500002 | 1               |
| Caerol/ Noweda            | Tannin          | 16074505          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 19138203          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 191382006         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 191382006         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500003       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 191382006         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 17343520          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20002512002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20002512003       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Otto | Tannin          | 20002512002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 200004500001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tannin          | 20004500002       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 16D08-B04         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 17343509          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 17343515          | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 17343520          | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 191382006         | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 191382007         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 19138202          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 19138203          | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 20002512001       | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 20002512002       | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 20004500002       | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tannin          | 20F16-B04-197619  | 1               |
| Caesar & Loretz           | Tannin          | 16074504          | 1               |
| Caesar Loretz             | Tannin          | 20002512002       | 1               |
| Caesar/Lorenz             | Tannin          | 11302307          | 1               |
| Caleo/Phoenix             | Tannin          | 14K17-B08-306993  | 1               |
| Ebert u. Jacobi 1...      | Tannin          | 15091509          | 1               |
| Euro OTC                  | Tannin          | 15091509          | 1               |
| Euro OTC                  | Tannin          | 16074501          | 1               |
| Euro OTC                  | Tannin          | 16074509          | 1               |
| Euro OTC                  | Tannin          | 18017701          | 1               |
| Euro OTC                  | Tannin          | 41171I-01052      | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 1014A-01052       | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 11C09-N05         | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 12A27-N01         | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 12E21-N04         | 4               |
| Fagron                    | Tannin          | 12H14N05          | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 12H14-N05         | 5               |
| Fagron                    | Tannin          | 13B28-N08         | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 13E27-N08         | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 13H30-B03287645   | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 13H30-B03-287645  | 2               |
| Fagron                    | Tannin          | 14A07-B01-293468  | 5               |
| Fagron                    | Tannin          | 14e07-b03-298480  | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 14E07-B03-298480  | 2               |
| Fagron                    | Tannin          | 14J06-B04         | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 14J06-B04-0858    | 1               |
| Fagron                    | Tannin          | 14J06B04299398    | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz | Charge            | Spektren |
|-----------------------|----------|-------------------|----------|
| Fagron                | Tannin   | 14J06-B04-299398  | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 14K17-B08-306993  | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 15F23-B01         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 15F23-B01-322984  | 3        |
| Fagron                | Tannin   | 15F23B01326357    | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 15F23-B01-326357  | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 160300029         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 160300126         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 160300146         | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 1603001788        | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 160300178B        | 3        |
| Fagron                | Tannin   | 163001788         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-b04         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08B04          | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04         | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-328410  | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-334834  | 3        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08B04335787    | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-335787  | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-337161  | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-352128  | 3        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08-B04-354470  | 3        |
| Fagron                | Tannin   | 16D08B04354470    | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 20F16-B04         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 20F16-B04-197619  | 8        |
| Fagron                | Tannin   | 20F16-B04-2033751 | 2        |
| Fagron                | Tannin   | 20F16-B04-203751  | 10       |
| Fagron                | Tannin   | 20F16-bo4-203751  | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 21C15-B08         | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 21C15-B08-210552  | 4        |
| Fagron                | Tannin   | 21C5-B08-210552   | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 2212M-01052       | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 2DF16-B04-203751  | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 3518M-01052       | 1        |
| Fagron                | Tannin   | 4-20375001        | 1        |
| Fagron                | Tannin   | B04-2037501       | 2        |
| Fiebig                | Tannin   | 16074518          | 1        |
| Frago/Gehe            | Tannin   | 15F23-B01         | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Tannin   | 3335/08134613     | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Tannin   | 333508134613      | 2        |
| Gehe                  | Tannin   | 12171106          | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 12336016          | 2        |
| Gehe                  | Tannin   | 12H14-N05         | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 15091506          | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 16074504          | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 20002512002       | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 20004500002       | 1        |
| Gehe                  | Tannin   | 21C15-B08-210552  | 1        |
| Hirsch                | Tannin   | 1811209           | 1        |
| L10                   | Tannin   | 17343509          | 1        |
| Nachprüfung           | Tannin   | 5210A-01052       | 1        |
| Noweda                | Tannin   | 16074509          | 1        |
| Noweda                | Tannin   | 17343520          | 1        |
| Noweda                | Tannin   | 191382006         | 1        |
| Phoenix               | Tannin   | 12336013          | 1        |
| Phoenix               | Tannin   | 16074509          | 1        |
| Phönix                | Tannin   | 10313107Retest    | 1        |
| Phönix                | Tannin   | 10315110          | 1        |
| phönix                | Tannin   | 14E07-B03-293744  | 1        |
| phönix                | Tannin   | 15/AKD65          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------|-------------|----------|
| Phönix                  | Tannin   | 17343520    | 1        |
| Sanacorp WE: 26.01.1... | Tannin   | 14031912    | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   |             | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   | 12171102    | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   | 12336011    | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   | 12336014    | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   | 14031912    | 1        |
| Sanacorp                | Tannin   | 16D08-B04   | 1        |
| Synopharm/Anzag         | Tannin   | 3411I-01052 | 1        |

- 221 563 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 151 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tannin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 583             | 16             | 221 563         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 97,3289 % (> 96,8280 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21608     | 23211                  | 46,82                        | 126,46                             |
| 21653     | 21653                  | 0,00                         | 119,10                             |
| 23211     | 23211                  | 0,00                         | 131,62                             |
| 23501     | 23211                  | 8,98                         | 128,71                             |
| 23631     | 23631                  | 0,00                         | 111,44                             |
| 25516     | 23211                  | 22,35                        | 133,93                             |
| 26254     | 26254                  | 0,00                         | 115,88                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Taurin</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20403-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Taurin                  | 9     | 5     | 12    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im<br>Hauptmodell | Abstand im<br>Zweite-Stufe-Modell |
|----------|---------------------------|-----------------------------------|
| Menthol  | 126,03                    | –                                 |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Taurin   | 1306024-01 | 21108     | 50       | 20130822   |
| Euro OTC  | Taurin   | 1504032-01 | 21893     | 60       | 20150430   |
| Euro OTC  | Taurin   | 1504032-01 | 21992     | 60       | 9167       |
| Euro OTC  | Taurin   | 1602011    | 22370     | 60       | 20160218*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 1607035    | 22795     | 40       | 20160819*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 1704001    | 23177     | 40       | 20170426*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 1904003    | 24632     | 40       | 20190425*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 2004002    | 25406     | 40       | 20200615*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 2206003    | 26222     | 40       | 20220629*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 2206003    | 26222SI   | 20       | 20220629*  |
| Euro OTC  | Taurin   | 2301048    | 26749     | 40       | 20230511*  |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 490 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 641 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Taurin   | 1711006 | 23739                | 40       |
| Euro OTC  | Taurin   | 1810006 | 24310                | 40       |
| Euro OTC  | Taurin   | 1910017 | 24977                | 40       |
| Euro OTC  | Taurin   | 2309005 | 26927                | 40       |
| Euro OTC  | Taurin   | 2310009 | 26991                | 40       |
| Euro OTC  | Taurin   | 2301048 | 26749SI <sup>†</sup> | 20       |
| Euro OTC  | Taurin   | 2309005 | 26927SI              | 20       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 24 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant             | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------------------|----------|------------|----------|
| Caelo                 | Taurin   | 1704001-01 | 2        |
| el compra import      | Taurin   | 1609025    | 1        |
| elcompra              | Taurin   | xp17013244 | 1        |
| Euro OTC              | Taurin   | 1704001-01 | 1        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2004002-01 | 5        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2008013-01 | 5        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2008013-02 | 1        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2008013-03 | 1        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2206003-01 | 3        |
| Euro OTC              | Taurin   | 2301048-01 | 1        |
| Euro OTC              | Taurin   | XP16023196 | 1        |
| Gall Pharma / Phoenix | Taurin   |            | 1        |
| hannes                | Taurin   | 1202125    | 1        |

- 222 138 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 296 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 490             | 0              | 148 641         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 24              | 0              | 222 138         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7755 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 75,0000 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21108     | 22370              | 4,12                      | 121,26                          |
| 21893     | 22370              | 3,88                      | 120,68                          |
| 21992     | 21992              | 0,00                      | 121,13                          |
| 22370     | 22370              | 0,00                      | 120,49                          |
| 22795     | 22795              | 0,00                      | 121,11                          |
| 23177     | 23177              | 0,00                      | 120,38                          |
| 24632     | 24632              | 0,00                      | 120,75                          |
| 25406     | 25406              | 0,00                      | 121,80                          |
| 26222     | 26222              | 0,00                      | 120,79                          |
| 26749     | 26749              | 0,00                      | 121,38                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Testosteron</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20961-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Testosteron             | 13    | 19    | 107   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                      | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Cyproteronacetat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Testosteronpropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Prasteron | 69,84                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Testosteron | 13406004 | 21370     | 50       | 20131219   |
| Caelo     | Testosteron | 13406004 | 21371     | 50       | 20131219   |
| Caelo     | Testosteron | 15244906 | 21987     | 60       | 20150814   |
| Caelo     | Testosteron | 15244906 | 21987SI   | 38       | 20150814   |
| Caelo     | Testosteron | 16311506 | 23244     | 40       | 20161123   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Testosteron | 1307001-01       | 20961     | 40       | 1402309    |
| Euro OTC  | Testosteron | 1511005          | 22232     | 60       | 20151119*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 1511005          | 22232SI   | 35       | 20151119*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 1604049          | 22561     | 40       | 20160510*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 1604049          | 22561SI   | 34       | 20160510*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 1910001          | 24963     | 40       | 20191024*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 1912017          | 25104     | 40       | 20191216*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 2005006          | 25160     | 40       | 20200519*  |
| Euro OTC  | Testosteron | 2005006          | 25160SI   | 27       | 20200519*  |
| Fagron    | Testosteron | 12F13-N02        | 20729     | 40       | 20120628   |
| Fagron    | Testosteron | 15E18-B08-307772 | 21970     | 60       | 20150526   |
| Fagron    | Testosteron | 15E18-B08-307772 | 21970SI   | 54       | 20150526   |
| Fagron    | Testosteron | 17J26-B01-342032 | 23764     | 40       | 20171205   |
| Fagron    | Testosteron | 22H08-B02-222389 | 26392     | 40       | 20220905   |
| Fagron    | Testosteron | 22H08-B02-222389 | 26392SI   | 40       | 20220905   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 868 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 263 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1713 Spektren von 44 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Testosteron | 171199           | 23347                | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 181478           | 24265                | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 191113           | 24520                | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 21002048         | 25794                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1511005-01       | 21994                | 60       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1607013          | 22707                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1702017          | 23146                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1802015          | 23948                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1805006          | 24131                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1805021          | 24132                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1808033          | 24201                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1811027          | 24422                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1912014          | 24964                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2008038          | 25308                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2008032          | 25327                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2106009          | 25705                | 50       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2110010          | 25877                | 50       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2206013          | 26215                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2311029          | 27004                | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 16311506         | 23244SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Testosteron | 171199           | 23347SI              | 28       |
| Caelo     | Testosteron | 171199           | 23670                | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 171199           | 23670SI              | 30       |
| Caelo     | Testosteron | 181478           | 24265SI              | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 191113           | 24520SI              | 40       |
| Caelo     | Testosteron | 21002048         | 25794SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1511005-01       | 21994SI              | 32       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1607013          | 22707SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1702017          | 23146SI              | 21       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1802015          | 23948SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1805006          | 24131SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1805021          | 24132SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1808033          | 24201SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1811027          | 24422SI              | 26       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1910001          | 24963SI <sup>†</sup> | 39       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1912014          | 24964SI              | 30       |
| Euro OTC  | Testosteron | 1912017          | 25104SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2008038          | 25308SI              | 36       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2008032          | 25327SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2106009          | 25705SI              | 49       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2110010          | 25877SI              | 50       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2206013          | 26215SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteron | 2311029          | 27004SI              | 32       |
| Fagron    | Testosteron | 17J26-B01-342032 | 23764SI <sup>†</sup> | 30       |

- 172 530 Spektren aus insgesamt 3444 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 339 Spektren von 105 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 107 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz    | Charge          | Spektren |
|-------------------------|-------------|-----------------|----------|
|                         | Testosteron | 2206013-02      | 2        |
|                         | Testosteron | 23000429008     | 1        |
| Audor Pharma            | Testosteron | AP5106061T      | 5        |
| Audor Pharma            | Testosteron | APZTST16001-M1T | 1        |
| Audor Pharma            | Testosteron | APZTSTG18003T   | 10       |
| Audor Pharma            | Testosteron | apztstg18004t   | 2        |
| Audor Pharma            | Testosteron | APZTSTG18004T   | 3        |
| Caelo                   | Testosteron |                 | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 11/07-N12       | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 12176301        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 12176305        | 3        |
| Caelo                   | Testosteron | 13134804        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 13134806        | 4        |
| Caelo                   | Testosteron | 13134808        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 13406004        | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 14201105        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 14355605        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 15195802        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 15195803        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 15244906        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 15412201        | 5        |
| Caelo                   | Testosteron | 15412202        | 3        |
| Caelo                   | Testosteron | 1604049-01      | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 16225804        | 3        |
| Caelo                   | Testosteron | 16225807        | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 16311506        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 17119902        | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 17119903        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 17119911        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 1805021-01      | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 1811027-01      | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 18147803        | 7        |
| Caelo                   | Testosteron | 18147810        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 19111302        | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 192738003       | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 192738006       | 5        |
| Caelo                   | Testosteron | 192738009       | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 19273803        | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 20004205001     | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 20004205002     | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 20004205004     | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 21002048002     | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 21002048003     | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | 21002048004     | 2        |
| Caelo                   | Testosteron | 21002048009     | 7        |
| Caelo                   | Testosteron | 21002048010     | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | AP5106061T      | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | APL00034466T    | 1        |
| Caelo                   | Testosteron | APZTSTG18004T   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteron | 21002048002     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz    | Charge           | Spektren |
|----------------------|-------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Testosteron | 18147803         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Testosteron | 19273804         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Testosteron | 20004205002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Testosteron | 20004205007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Testosteron | 21002048002      | 1        |
| erou                 | Testosteron | 2110010-02       | 1        |
| EuRho                | Testosteron | 1811027          | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1106011-01       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1106011-03       | 4        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1106011-03       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1207005-02       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 130700101        | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1307001-01       | 5        |
| Euro OTC             | Testosteron | 140400201        | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1404002-01       | 3        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1404002-1        | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1511005-01       | 6        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1604049-01       | 17       |
| Euro OTC             | Testosteron | 1607013-01       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1607013-02       | 9        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1702017-01       | 41       |
| Euro OTC             | Testosteron | 1802015          | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 180500601        | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1805006-01       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1805021-01       | 9        |
| Euro OTC             | Testosteron | 180506-01        | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1808033-01       | 3        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1811027          | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1811027-01       | 8        |
| Euro OTC             | Testosteron | 18147813         | 2        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1910001-01       | 4        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1912014-01       | 4        |
| Euro OTC             | Testosteron | 1912017-01       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2005006-01       | 2        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2008032-01       | 9        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2008038-01       | 13       |
| Euro OTC             | Testosteron | 2008038-02       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2106009-01       | 6        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2106009-02       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2110010-01       | 3        |
| Euro OTC             | Testosteron | 2110010-02       | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | 3x1106011-03     | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | APZTSTG18003T    | 1        |
| Euro OTC             | Testosteron | ZTSTy18004       | 1        |
| Euro TOC             | Testosteron | 1811027-02       | 1        |
| EUro/AHD             | Testosteron | 1106011-03       | 1        |
| Euroo/Phoenix        | Testosteron | 1307001-01       | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 11/07-N12        | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 12F13-N02        | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 13g10n03         | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 13G10-N03        | 2        |
| Fagron               | Testosteron | 13I26-N08        | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 13L09-B03-294148 | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 13109b03294149   | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 13109b03298118   | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 15E18-B08        | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 16A20-B11-318899 | 7        |
| Fagron               | Testosteron | 1712-B05         | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 17A12-B05-331496 | 1        |
| Fagron               | Testosteron | 17J26-B01-342033 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Testosteron | 17J26-B01-342637 | 4        |
| Fagron                  | Testosteron | 18A25-B03-350800 | 2        |
| Fagron                  | Testosteron | 19B12-B01        | 5        |
| Fagron                  | Testosteron | 19J04-F04_365938 | 1        |
| Fagron                  | Testosteron | 19J04-F04-365936 | 1        |
| Fagron                  | Testosteron | 20804-F03-370229 | 3        |
| Fagron                  | Testosteron | 20B04-F03        | 1        |
| Fagron                  | Testosteron | F03-3702209      | 1        |
| Fagron                  | Testosteron | GTJ151103        | 1        |
| Gatt-Koller             | Testosteron | 22J00592         | 1        |
| Gehe                    | Testosteron | 1805021-01       | 1        |
| Gehe                    | Testosteron | 1811027-01       | 3        |
| GEHE                    | Testosteron | 1912014-01       | 1        |
| Geilenkirchen           | Testosteron | 16225803         | 1        |
| Haihang Industry        | Testosteron | 20140114-1       | 1        |
| Haihang Industry        | Testosteron | 20140114-2       | 1        |
| Hubei Zhuxi Humanwell   | Testosteron | 2005006-01       | 1        |
| Noweda                  | Testosteron | 1702017-01       | 1        |
| Noweda                  | Testosteron | 19111303         | 1        |
| NWM CHina               | Testosteron | TE150402         | 1        |
| Pharbil Waltrop GmbH    | Testosteron | 9542100/228178-0 | 1        |
| Phönix Gotha            | Testosteron | 1106011-03       | 1        |
| Phönix Gotha            | Testosteron | 1408015-01       | 1        |
| Shandong Northwest M... | Testosteron | GTJ160510        | 1        |
| Spirig                  | Testosteron | 13406003         | 1        |

- 221 823 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 197 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 868             | 0              | 148 263         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1713            | 0              | 172 530         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 332             | 7              | 221 823         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,3088 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6497 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,9351 % (> 97,0501 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20729     | 24963              | 13,92                     | 132,50                          |
| 20961     | 20961              | 0,00                      | 133,81                          |
| 21370     | 22232              | 7,72                      | 132,51                          |
| 21371     | 22232              | 8,85                      | 132,92                          |
| 21970     | 22232              | 4,02                      | 132,54                          |
| 21987     | 22232              | 3,33                      | 133,33                          |
| 22232     | 22232              | 0,00                      | 133,63                          |
| 22561     | 22561              | 0,00                      | 125,59                          |
| 23244     | 22232              | 6,15                      | 133,65                          |
| 23764     | 22232              | 6,29                      | 134,23                          |
| 24963     | 24963              | 0,00                      | 132,99                          |
| 25104     | 25104              | 0,00                      | 136,49                          |
| 25160     | 25160              | 0,00                      | 131,83                          |
| 26392     | 25104              | 15,08                     | 135,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Testosteronpropionat</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20880-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas; Testosteronum propionicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Testosteronpropionat    | 6     | 10    | 272   |



## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Beclometasondipropionat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cyproteronacetat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Testosteron             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz      | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------|------------------------|--------------------------------|
| Progesteron   | 37,19                  | 48,80                          |
| Spironolacton | 49,13                  | 49,39                          |
| ⋮             | ⋮                      | ⋮                              |
| Povidon-Iod   | >50                    | 83,44                          |
| Povidon       | >50                    | 84,23                          |
| Fusidinsäure  | >50                    | 114,59                         |
| Ubidecarenon  | >50                    | 126,03                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz             | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------|------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Testosteronpropionat | 12163607   | 20880     | 40       | AR-15-FG-000623-01 |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 15444709   | 23170     | 40       | 1707612            |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1109024-02 | 21644     | 60       | 1503607            |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1511003    | 22230     | 60       | 20151111*          |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1511003    | 22230SI   | 43       | 20151111*          |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1512023    | 22288     | 45       | 20151230*          |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1512023    | 22288SI   | 45       | 20151230*          |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2003011    | 25116     | 40       | 20200408*          |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 373 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 758 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 859 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Testosteronpropionat | 170963   | 23334     | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 191986   | 24759     | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 22003581 | 26494     | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 23001951 | 26952     | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1710027  | 23734     | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1811040  | 24413     | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2010004  | 25476     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2206019          | 26205                | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2309024          | 26925                | 40       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 22F07-F03-382822 | 26373                | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 15444709         | 23170SI <sup>†</sup> | 30       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 170963           | 23334SI              | 29       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 191986           | 24759SI              | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 22003581         | 26494SI              | 40       |
| Caelo     | Testosteronpropionat | 23001951         | 26952SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1710027          | 23734SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 1811040          | 24413SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2003011          | 25116SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2010004          | 25476SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2206019          | 26205SI              | 40       |
| Euro OTC  | Testosteronpropionat | 2309024          | 26925SI              | 40       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 22F07-F03-382822 | 26373SI              | 40       |

- 173 384 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 879 Spektren von 401 *Apo-Ident*-Kunden aus 286 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 272 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz             | Charge           | Spektren |
|----------------|----------------------|------------------|----------|
|                | Testosteronpropionat | 16C24-B04-320784 | 2        |
|                | Testosteronpropionat | 22K07-B09        | 1        |
|                | Testosteronpropionat | 22K07-B09-223647 | 3        |
|                | Testosteronpropionat | 22K07-B09-228637 | 2        |
|                | Testosteronpropionat | f03-3828201      | 1        |
|                | Testosteronpropionat | TSP103/0322      | 1        |
| AHD            | Testosteronpropionat | 17325712         | 1        |
| AHD            | Testosteronpropionat | 19K11-F05        | 1        |
| AHD            | Testosteronpropionat | AP12E04-N01TP    | 1        |
| AHL            | Testosteronpropionat | APZTSP15003-MTP  | 2        |
| Alliance       | Testosteronpropionat | 22k07-b09-223645 | 1        |
| allianz        | Testosteronpropionat | 15444704         | 1        |
| Andor          | Testosteronpropionat | 1109024-03TP     | 1        |
| Anzag          | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304722 | 1        |
| Anzag          | Testosteronpropionat | 20K26-F06-375792 | 1        |
| Apo-ident / AH | Testosteronpropionat | 2003011-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz             | Charge               | Spektren |
|--------------|----------------------|----------------------|----------|
| apomix       | Testosteronpropionat | 13K25-B05-287648     | 1        |
| apomix       | Testosteronpropionat | 40/14                | 1        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP1109024-03         | 2        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP1109024-03TP       | 4        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP12E04N01TP         | 2        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP12J10-N08TP        | 2        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP13K25-B05-287643T  | 1        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | AP13K25-B05-287643TP | 1        |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | APZTSP15003-MTP      | 16       |
| Audor Pharma | Testosteronpropionat | APZTSP1503-MTP       | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 10235809             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 103004               | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 106212376            | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1108212376           | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1109024-02           | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12060102             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163605             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163607             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163610             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163612             | 6        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163613             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163615             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163616             | 4        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163617             | 4        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163619             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12163621             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1263607              | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12A02-N05            | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 12J10-N08            | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 13C08-N02            | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 13F05-N04            | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 13K25-B05-291974     | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 14D15-B03-296959     | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304722     | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15003002             | 8        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15003004             | 3        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15003008             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 151100301            | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1511003-01           | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15169504             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444702             | 10       |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444703             | 16       |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444705             | 4        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444706             | 3        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444707             | 4        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444709             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444710             | 5        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444711             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444712             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444713             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444714             | 3        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444717             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444718             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444719             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444721             | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 15444723             | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1544717              | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 16E24-B01-324711     | 2        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 16H22-B05-326483     | 1        |
| Caelo        | Testosteronpropionat | 1710027-01           | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325707            | 10       |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325709            | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325711            | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325712            | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325712P-190312-8  | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325716            | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325717            | 9        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17325719            | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17B09B03332376      | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17B09-B03-332376    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 17J16-B03-341320    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 18b06-B04           | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 18b06-b04-351510    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 18B14-B02-353456    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 18I12-B03-355137    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 191986001           | 3        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 191986003           | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 191986007           | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 19198603            | 6        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 19198603P-200319-13 | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 19198604            | 8        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 19k11-f05-366325    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 2013U-02376         | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 20H19-F07-373643    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 21000430002         | 3        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 21000430006         | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 21000430010         | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 22003581002         | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 22K07-B09-223647    | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 23051816            | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 2910030-02          | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 36814m1             | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 36814M1             | 2        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 612212376           | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 614E2376            | 1        |
| Caelo                   | Testosteronpropionat | 903312376           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteronpropionat | 17325719            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteronpropionat | 19198603            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteronpropionat | 21000430006         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteronpropionat | 17325722            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Testosteronpropionat | 19198604            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 17325716            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 17325717            | 2        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Testosteronpropionat | 191986003           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 191986006           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 19198603            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 19198604            | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 21000430002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 21000430006         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 21000430009         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 21000430010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 21000430012         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Testosteronpropionat | 22003581003         | 1        |
| Ebert 17.08.16          | Testosteronpropionat | 15444703            | 1        |
| EURHO/Anzag             | Testosteronpropionat | 1811040-01          | 1        |
| EuRho/Krieger           | Testosteronpropionat | 1811040-01          | 3        |
| EuRho                   | Testosteronpropionat | 17100271            | 1        |
| EuRho                   | Testosteronpropionat | 1811040-01          | 1        |
| EuRho                   | Testosteronpropionat | 2003011-01          | 1        |
| Euro OTC                | Testosteronpropionat | 101/0218            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz             | Charge           | Spektren |
|---------------|----------------------|------------------|----------|
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1103010-01       | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1103010-02       | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1109024-02       | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1109024-03       | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1409037-01       | 2        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1504023-01       | 5        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1511003-01       | 10       |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1512023-01       | 2        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 15444718         | 2        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1710027-01       | 8        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 181040-01        | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 181104001        | 2        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 1811040-01       | 16       |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 18111709         | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 18114001         | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 2003011-01       | 7        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 2010004-01       | 11       |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 2010004-02       | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 710027-01        | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | 970116/1         | 1        |
| Euro OTC      | Testosteronpropionat | F07-3736403      | 1        |
| Euro/Lui      | Testosteronpropionat | 1811040-01       | 1        |
| euro          | Testosteronpropionat | 2010004-01       | 1        |
| Fagron/Noweda | Testosteronpropionat | 16H22-B05-326483 | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat |                  | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 10L03-N16        | 3        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 11/12-N03        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 11C21-N09        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 11G15-N07        | 3        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 11K18-N04        | 4        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12/10-N08        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12163616         | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12A02-N05        | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12C01-N01        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12C01-N01        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12E04-N01        | 3        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12E29-N02        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12J10N-08        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 12J10-N08        | 4        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13/03-N02        | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13C08N02         | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13C08-N02        | 15       |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13F05-N04        | 16       |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13I03-N02        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13K25-B05        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13K25-B05-287647 | 10       |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13K25B05287648   | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13K25-B05-287648 | 5        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 13K25-B05-291974 | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14A28-B12        | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14A28-B12-291977 | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14A28B12296958   | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14A28-B12-296958 | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14A28-B12-296960 | 2        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14D15-B03-296959 | 4        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14L31-B02        | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14L31-B02        | 4        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14L31B02-304721  | 1        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304721 | 9        |
| Fagron        | Testosteronpropionat | 14L31B02304722   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304722  | 11       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15/01-B09         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15/01-B09-312867  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15/01-B09-318371  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 1501-B09-312867   | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 1511003-01        | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15444717          | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15D03-B02-310694  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15I01-B01-318371  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15I01-B09-312867  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15I01-B09-318371  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15k03-b03         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15K03-B03-315218  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15K03-B-03-315218 | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 15101-B09-312867  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16C24B04320784    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16C24-B04-320784  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24-B01         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24-B01-322593  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24B01322938    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24B01324711    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24-B01-324711  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24-B01-325476  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16E24-Bo1-322938  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16H22-B05         | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16H22-B05-326482  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16h22-b05-326483  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16H22B05326483    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16H22-B05-326483  | 12       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16K24B03330544    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 16K24-B03-330544  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17116-B04-346529  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17B09-B03         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17B09B03332376    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17B09-B03-332376  | 6        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17B09-B04-335269  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17E22-B09         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17E22-B09-338592  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17H25-B02-341321  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16-B03         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17j16-B03-341320  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16B03-341320   | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16-B03-341320  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16-B03-343010  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16-B03-344243  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16B04346529    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 17J16-B04-346529  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03-355296  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03-3567    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03-356702  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03-356703  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18/12-B03-3596    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04         | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04-348557  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06B04350560    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04-350560  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04-351510  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04-352492  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B06-B04-352493  | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18b14-b02-353456  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18B14-B02-353456  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03-355137  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03-355296  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03-356702  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03-356703  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I22-B03-356703  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 18I12-B03-356703  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 19H16-F03-364849  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 19H16-F03-364850  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 19H22-B05-326483  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 19K11-F05-366324  | 9        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 19K11-F05-366325  | 11       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20I21012-3        | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27-F08         | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27-F08-368802  | 6        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27-F08-368803  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27-F08-368803  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27F08369542    | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20A27-F08-369542  | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20F24-F02         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20F24-F02-371915  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20F24-F02-371916  | 10       |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20F24-F02-371915  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07         | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07-3736403 | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07-373642  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07-373643  | 8        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07-373643  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20H19-F07-375282  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20K26-F06         | 3        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20K26-F06-375792  | 4        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20K26-F06-375793  | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 21J04-F03         | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 21J04F03-380627   | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 21J04-F03-380627  | 9        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 21J04-F03-380628  | 9        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 21J04-F03-380627  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 22F07-03F-382821  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 22F07-F03-382821  | 5        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 22K07-B09         | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 24411M1           | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20F24-F02-371915  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 20K26-F06-375792  | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 32012M1           | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 3380627           | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 3613M-02376       | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 36513M1           | 3        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 36814M1           | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | 6081201           | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | APZTSP15003-MTP   | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F02-3719105       | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F02-3719106       | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F03-3648500       | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F06-3757902       | 7        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F06-3757903       | 1        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F07-3736402       | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F07-3736403       | 2        |
| Fagron    | Testosteronpropionat | F07-3752802       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron                      | Testosteronpropionat | F08-3688002       | 1        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | F08-3688003       | 2        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | T009/07109        | 2        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | t011/072000       | 1        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | TSP101/0720       | 1        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | TSP-BLT008/0719   | 1        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | TSP-BLT011/0720   | 1        |
| Fagron - Alliance He...     | Testosteronpropionat | 18/12-B03-356703  | 1        |
| Fagron /Max Jenne           | Testosteronpropionat | 18I12-B03-355296  | 1        |
| Fagron/ Phönix              | Testosteronpropionat | 18I12-B03-356703  | 1        |
| Fagron/Kehr                 | Testosteronpropionat | 17B09-B04-335269  | 1        |
| Fagron                      | Testosteronpropionat | 19K11-F05_366324  | 1        |
| Fiebig                      | Testosteronpropionat | 20F24-F02-371915  | 1        |
| Fragon                      | Testosteronpropionat | 21j04-F03-380628  | 1        |
| Galderma                    | Testosteronpropionat | 15K03-B03-315218  | 1        |
| Gatt-Koller                 | Testosteronpropionat | 1803006           | 1        |
| Gatt-Koller                 | Testosteronpropionat | 3478/09153915     | 1        |
| Gatt-Koller                 | Testosteronpropionat | 606213811         | 1        |
| Gehe/Euro                   | Testosteronpropionat | 1200318/151100301 | 1        |
| Gehe/Fragon                 | Testosteronpropionat | 17B09B0332376     | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 14A28B12296958    | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 15444706          | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 16H22-B05         | 1        |
| GEHE                        | Testosteronpropionat | 17325709          | 1        |
| GEHE                        | Testosteronpropionat | 17325712          | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 19H16-F03         | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 19H16-F03-364849  | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 19K11-F05-366325  | 1        |
| Gehe                        | Testosteronpropionat | 20K26-F06-375792  | 1        |
| Infectopharm/Phönix         | Testosteronpropionat | 18B06-B04-352493  | 1        |
| Kehr/Fagron                 | Testosteronpropionat | 17J16-B03-344243  | 1        |
| Kehr/Fagron                 | Testosteronpropionat | 18/12-B03-355296  | 2        |
| Noweda                      | Testosteronpropionat | 12163610          | 1        |
| Noweda                      | Testosteronpropionat | 1511003           | 1        |
| Noweda                      | Testosteronpropionat | 17B09-B03-332376  | 1        |
| Noweda                      | Testosteronpropionat | 2206019-01        | 2        |
| Phoenix/Cealo               | Testosteronpropionat | 36814M1           | 1        |
| Phoenix                     | Testosteronpropionat | 1109024-02        | 1        |
| phoenix                     | Testosteronpropionat | 12163615          | 1        |
| Phönix WE:25.04.16 E...     | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304722  | 1        |
| Phönix/ Fagron              | Testosteronpropionat | 16H22-B05-326483  | 3        |
| Phönix/ Fagron              | Testosteronpropionat | 19H16-F03-364850  | 1        |
| Phönix/Euro                 | Testosteronpropionat | 110301002         | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 12163613          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 12163617          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 12J10-N08         | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 13C08-N02         | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 13K25-B05         | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304722  | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 15444702          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 15444707          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 15444710          | 1        |
| PHÖNIX                      | Testosteronpropionat | 15444720          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 17325704          | 1        |
| Phönix                      | Testosteronpropionat | 20H19-F07-373643  | 1        |
| Sanacorp 12.06.2019 6,70EUR | Testosteronpropionat | 1710027-01        | 1        |
| Sanacorp                    | Testosteronpropionat | 13K25-B05         | 1        |
| Sanacorp                    | Testosteronpropionat | 14L31-B02-304721  | 2        |
| Sanacorp                    | Testosteronpropionat | 18B06-B0          | 1        |
| Sanacorp                    | Testosteronpropionat | 18I12-B03         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz             | Charge          | Spektren |
|-----------------------|----------------------|-----------------|----------|
| Sanacorp              | Testosteronpropionat | 19H16-F03       | 1        |
| Sanacorp              | Testosteronpropionat | 20A27-F09       | 1        |
| Sanacorp              | Testosteronpropionat | 21J04-F03       | 1        |
| symbiotec             | Testosteronpropionat | APZTSP15003-MTP | 1        |
| Symbiotica Speciality | Testosteronpropionat | 15444702        | 2        |

- 221 283 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 024 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteronpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 373             | 0              | 148 758         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 859             | 0              | 173 384         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 796             | 83             | 221 283         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3914 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,3015 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 90,5575 % (> 90,2162 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20880     | 20880                  | 0,00                         | 39,76                              |
| 21644     | 21644                  | 0,00                         | 38,20                              |
| 22230     | 22230                  | 0,00                         | 38,78                              |
| 22288     | 22288                  | 0,00                         | 38,49                              |
| 23170     | 23170                  | 0,00                         | 37,19                              |
| 25116     | 25116                  | 0,00                         | 41,69                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tetracain**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20947-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Tetracain; Tetracainum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tetracain               | 9     | 11    | 152   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Benzocain                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cocainhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Oxybuprocainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracainhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat        | 152,61                 | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Capsaicin                 | >50                    | 115,94                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 150,42                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 191,15                         |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 198,14                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 223,74                         |
| Levocarnitin              | >50                    | 224,06                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 241,10                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 250,76                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 379,64                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 407,28                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 513,53                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 526,77                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 595,40                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 806,74                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------|------------------------|--------------------------------|
| Valin        | >50                    | 1054,32                        |
| Amifampridin | >50                    | 1497,79                        |
| Triclosan    | >50                    | 1802,12                        |
| Saccharose   | >50                    | 2116,31                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Tetracain | 171117           | 23321     | 40       | 20170512*          |
| Caelo     | Tetracain | 181249           | 24255     | 40       | 20180605*          |
| Euro OTC  | Tetracain | 1405025-01       | 21603     | 60       | AR-14-FG-012475-01 |
| Euro OTC  | Tetracain | 1512022          | 22299     | 45       | 20160128*          |
| Euro OTC  | Tetracain | 2304012          | 26661     | 40       | 20230508*          |
| Fagron    | Tetracain | 12L19-N10        | 20947     | 40       | 20130108           |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-292915 | 21650     | 60       | 20140205           |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-292916 | 21659     | 60       | 20140205           |
| Fagron    | Tetracain | 21L22-B01-216874 | 26081     | 40       | 20220315           |
| Fagron    | Tetracain | 21L22-B01-216874 | 26081SI   | 20       | 20220315           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 445 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 686 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 560 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Tetracain | 1606009          | 22717                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1609010          | 22858                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1701035          | 23149                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1708024          | 23736                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1803002          | 24066                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1805019          | 24135                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1811021          | 24427                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1903004          | 24451                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 1909021          | 24961                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 2107010          | 25883                | 50       |
| Euro OTC  | Tetracain | 2203018          | 26046                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracain | 2107010          | 25883SI              | 10       |
| Euro OTC  | Tetracain | 2203018          | 26046SI              | 20       |
| Euro OTC  | Tetracain | 2304012          | 26661SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-292915 | 21650 <sup>†</sup>   | 60       |

- 173 683 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 560 Spektren von 213 *Apo-Ident*-Kunden aus 165 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 151 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
|           | Tetracain | 21L22-B01-216874 | 1        |
|           | Tetracain | 2203018-02       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-------------------------|-----------|--------------------|----------|
|                         | Tetracain | 2304012-01         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 14A16-B04          | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 14A16-B04-290207   | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 14A16-B04-292916   | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 1512022-01         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 1516B06312783      | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 160004             | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 1606009-01         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 16a13-b07-318736   | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 16A13-B07-318736   | 5        |
| Caelo                   | Tetracain | 16E23-B04          | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 1701035-01         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 171111706          | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 17111705           | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 17111706           | 5        |
| Caelo                   | Tetracain | 17111713           | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | 17111713P-190909-1 | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 17111714           | 3        |
| Caelo                   | Tetracain | 17K13-B02-344448   | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 17K13-B02-347172   | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | 1803002-01         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 1805019-01         | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | 1811021-01         | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | 18124097           | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 18124905           | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 19106602           | 5        |
| Caelo                   | Tetracain | 19106605           | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 192737004          | 3        |
| Caelo                   | Tetracain | 192737006          | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 192737008          | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 20000160003        | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 20000160009        | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | 20000160011        | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 20003786004        | 14       |
| Caelo                   | Tetracain | 20003786007        | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | 20003786012        | 6        |
| Caelo                   | Tetracain | 2203018-01         | 2        |
| Caelo                   | Tetracain | T-290413-1         | 1        |
| Caelo                   | Tetracain | TC130621           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Tetracain | 17111714           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Tetracain | 20000160003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Tetracain | 17111706           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Tetracain | 20000160003        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 18124906           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 19106602           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 192737004          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 192737006          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 20000160009        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Tetracain | 20003786007        | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Tetracain | 17111714           | 1        |
| Ebert-Jacobi            | Tetracain | 16J12-B06-327371   | 1        |
| EuRho/ NOWEDA           | Tetracain | 1811021-01         | 1        |
| EuRho/ NOWEDA           | Tetracain | 1903004-01         | 2        |
| EuRho/ Phoenix          | Tetracain | 1805019-01         | 1        |
| EuRho/ Phoenix          | Tetracain | TC0090717          | 1        |
| EuRho/AHD               | Tetracain | 1811021-01         | 1        |
| EuRho/GEHE              | Tetracain | 1803002-01         | 1        |
| EuRho/Jenne             | Tetracain | 1909021-02         | 1        |
| Eurho/noweda            | Tetracain | 220301801          | 1        |
| EuRho/Phoenix           | Tetracain | 1909021-02         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Eurho/Phönix     | Tetracain       | 1909021-01       | 1               |
| EuRho            | Tetracain       | 220301801        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 10887133         | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 12081501         | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1312034-01       | 6               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1405025-01       | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1405025-02       | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 151022-01        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1512022-01       | 4               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 160600-01        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1606009-01       | 7               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 160901           | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1609010-01       | 15              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1701035-01       | 10              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 170802401        | 3               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1708024-01       | 14              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1803002-01       | 16              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 18041809         | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 180501901        | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1805019-01       | 10              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1805019-02       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 181102101        | 8               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1811021-01       | 29              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 19009021-02      | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1903001-02       | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1903004          | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 190300401        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1903004-01       | 22              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1903004-02       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1903004-03       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1909021-01       | 33              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1909021-02       | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 1909021-21       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 19K04-F07        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 19K04-F07-368617 | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2107010-01       | 22              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2107070-01       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2203018-01       | 13              |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2203018-02       | 6               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2203018-16       | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 2304012-01       | 2               |
| Euro OTC         | Tetracain       | 3081701          | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | TC0010118        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | TC0041018        | 1               |
| Euro OTC         | Tetracain       | TC0091115        | 1               |
| Euro/Noweda      | Tetracain       | 1805019-01       | 2               |
| Euro/Phönix      | Tetracain       | 1903004-02       | 1               |
| Fag              | Tetracain       | 16A13-B07-322947 | 1               |
| Fagro/Noweda     | Tetracain       | 19A15-B01-361269 | 1               |
| Fagron           | Tetracain       |                  | 2               |
| Fagron           | Tetracain       | 11D07-N20        | 1               |
| Fagron           | Tetracain       | 11G12-N13        | 3               |
| Fagron           | Tetracain       | 11I01-N09        | 1               |
| Fagron           | Tetracain       | 11L09-N03        | 3               |
| Fagron           | Tetracain       | 12F26-N05        | 1               |
| Fagron           | Tetracain       | 12f29-n05        | 1               |
| Fagron           | Tetracain       | 12F29-N05        | 7               |
| Fagron           | Tetracain       | 12H23-N07        | 1               |
| Fagron           | Tetracain       | 12L19-N10        | 5               |
| Fagron           | Tetracain       | 13D30-N11        | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------|-------------------|----------|
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04         | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-2490207 | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14a16-b04-290208  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-290208  | 3        |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-290209  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14A16-B04-292916  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14G30-B08         | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 14g30-b08-297305  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14G30-B08-297305  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14g30-b08-297306  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14G30-B08-297306  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 14G30-B08-297307  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14K03-B02         | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14K03B02303178    | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14K03-B02-303178  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 14K03-B02-303179  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 15/16-B06-312783  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 15/16-B06-316260  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 1516-B06-316259   | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 1516-B06-316260   | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 15D01-B03-306258  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 15G30-B04-312060  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 16A13-B07-318736  | 5        |
| Fagron    | Tetracain | 16A13-B07-322947  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 16E23-B04-323269  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 16G29-B02-325569  | 4        |
| Fagron    | Tetracain | 16G29B02325570    | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 16G29-B02-325570  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 16J12-B06         | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 16J12-B06-327371  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 16J12-B06-329087  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 17184083          | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 17E18-B02-337216  | 3        |
| Fagron    | Tetracain | 17E18-B02-337217  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 17K13-B02         | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 17K13-B02-34172   | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 17K13-B02-344448  | 7        |
| Fagron    | Tetracain | 17K13-B02-347172  | 7        |
| Fagron    | Tetracain | 18104050          | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 18C26-B01-350472  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 19A15-B01         | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 19A15-B010        | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 19A15-B01-361263  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 19A15-B01-361269  | 5        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F0-366996   | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07         | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07-0366996 | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07-366996  | 4        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07-3669966 | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07-368617  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 19K04-F07-369725  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 20E20-F06         | 3        |
| Fagron    | Tetracain | 20E20-F06-371444  | 3        |
| Fagron    | Tetracain | 20H28-U01-009031  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 20K16-F03-376067  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 21G10-B23-213654  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 21G10-B23-216782  | 2        |
| Fagron    | Tetracain | 21L22-B01-215564  | 4        |
| Fagron    | Tetracain | 21L22-B01-216874  | 1        |
| Fagron    | Tetracain | 2913Q-07165       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz  | Charge           | Spektren |
|------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron           | Tetracain | 3465093          | 1        |
| Fagron           | Tetracain | 5111202          | 1        |
| Fagron           | Tetracain | 9K04-F07-369725  | 1        |
| Fagron           | Tetracain | TC0041018        | 1        |
| Fagron           | Tetracain | TC0070716        | 1        |
| Fagron           | Tetracain | TC0090913        | 2        |
| Fagron           | Tetracain | TC0140719        | 2        |
| Fargon/AHD       | Tetracain | 17K13-B02-347172 | 1        |
| Fargon/Gehe      | Tetracain | 18C26-B01-350472 | 1        |
| Fargon/Gehe      | Tetracain | 18c26-B01-355789 | 1        |
| Faron            | Tetracain | 15D01-B03-306258 | 2        |
| Fragon/ Gehe     | Tetracain | 18C26-B01-350472 | 1        |
| Fragon/ Phönix   | Tetracain | 19a15b01361263   | 1        |
| GEHE 02.05.2014  | Tetracain | 14A16-B04-290208 | 2        |
| GEHE 04.05       | Tetracain | 1405025-01       | 1        |
| GEHE             | Tetracain | 16G29-B02-325569 | 1        |
| Gehe             | Tetracain | 170103501        | 1        |
| Gehe             | Tetracain | 1805019-01       | 2        |
| Gehe             | Tetracain | 1811021-01       | 1        |
| GEHE             | Tetracain | 18C26-B01        | 1        |
| Gehe             | Tetracain | 19A15-B01-361269 | 3        |
| Gehe             | Tetracain | 2304012-01       | 1        |
| Geilenkirchen    | Tetracain | 1805019-01       | 2        |
| Hepart           | Tetracain | 15G30-B04-310590 | 1        |
| Noweda, EuRho    | Tetracain | 2203018-01       | 1        |
| Noweda/Fargon    | Tetracain | 16/12-B06-329087 | 1        |
| Phoenix 07.10.14 | Tetracain | 14A16-B04-292916 | 1        |
| Phoenix Goettin  | Tetracain | 14G30-B08-297306 | 1        |
| phoenix          | Tetracain | 14A16B04290207   | 2        |
| Phoenix          | Tetracain | 1811021-01       | 1        |
| Phoenix          | Tetracain | 19k04-f07366996  | 1        |
| Phoenix          | Tetracain | 19k04-f07-366996 | 1        |
| Phoenix          | Tetracain | 19k04-f07369725  | 1        |
| Phoenix          | Tetracain | 20e20-f06-371444 | 1        |
| Phoenix          | Tetracain | 3118             | 1        |
| Phönix Gotha     | Tetracain | 10F11N04         | 1        |
| Phönix           | Tetracain | 11g12-n13        | 1        |
| Phönix           | Tetracain | 1303018-01       | 1        |
| Phönix           | Tetracain | 1312034-01       | 2        |
| PHÖNIX           | Tetracain | 20003786004      | 1        |
| Phönix           | Tetracain | 3465093          | 1        |
| Rondell Apotheke | Tetracain | 1312034-01       | 1        |
| Sanacorp         | Tetracain | 1803002-01       | 1        |
| Sanacorp         | Tetracain | 1805019-01       | 1        |
| Sanacorp         | Tetracain | F07-3669906      | 1        |
| Siegfried / Gehe | Tetracain | 18C26-B01-350472 | 1        |
| tetracain        | Tetracain | 1903004-03       | 1        |

- 221 602 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 146 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 445             | 0              | 148 686         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 550             | 10             | 173 683         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 560             | 0              | 221 602         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6517 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 98,2143 % (> 97,6786 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 100,0000 % (> 98,9286 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20947     | 21603              | 10,03                     | 161,68                          |
| 21603     | 21603              | 0,00                      | 160,17                          |
| 21650     | 22299              | 6,21                      | 163,20                          |
| 21659     | 21603              | 7,15                      | 163,55                          |
| 22299     | 22299              | 0,00                      | 163,18                          |
| 23321     | 23321              | 0,00                      | 163,45                          |
| 24255     | 24255              | 0,00                      | 162,56                          |
| 26081     | 24255              | 10,61                     | 162,69                          |
| 26661     | 26661              | 0,00                      | 160,49                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tetracainhydrochlorid</b>                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20037-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Tetracaini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tetracainhydrochlorid   | 8     | 19    | 377   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                          | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| Benzocain                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Cocainhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |
| Oxybuprocainhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Procainhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracain                | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 168,25                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 12019822 | 20924     | 40       | 20120228   |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437108         | 23163     | 40       | 20160211   |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1506040          | 21845     | 60       | 20150713*  |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1512019          | 22285     | 45       | 20151228*  |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1612005          | 22912     | 40       | 20170112*  |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1807017          | 24141     | 40       | 20180730*  |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-322151 | 23162     | 40       | 20160112   |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-327368 | 23500     | 40       | 20160826   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 786 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 820 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz              | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 190119   | 24561     | 40       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 22001496 | 26239     | 40       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 23001023 | 26719     | 30       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1607031  | 22708     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1706018  | 23558     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1712012  | 23886     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1310006  | 23910     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1803001  | 24079     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1812006          | 24448     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1902015          | 24452     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1907007          | 24783     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 1909024          | 24974     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2001011          | 25105     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2003053          | 25267     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2010019          | 25470     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2110008          | 25885     | 50       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2207015          | 26267     | 40       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2307022          | 26879     | 30       |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 22J19-B01-221586 | 26551     | 40       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 22001496         | 26239SI   | 20       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2110008          | 25885SI   | 10       |
| Euro OTC  | Tetracainhydrochlorid | 2207015          | 26267SI   | 20       |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 22J19-B01-221586 | 26551SI   | 20       |

- 173 423 Spektren aus insgesamt 3448 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1984 Spektren von 679 *Apo-Ident*-Kunden aus 386 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 374 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
|                         | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01       | 1        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 2110008-01       | 3        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 22001496010      | 1        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 22001496014      | 1        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 22001496015      | 1        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 2207015-01       | 2        |
|                         | Tetracainhydrochlorid | 221630           | 1        |
| AHD/EuRho               | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01       | 1        |
| AHD                     | Tetracainhydrochlorid | 15437121         | 1        |
| AHD                     | Tetracainhydrochlorid | 15A12-B03-308857 | 1        |
| AHD                     | Tetracainhydrochlorid | 18060602         | 1        |
| AHD                     | Tetracainhydrochlorid | 18060614         | 1        |
| Alliance Health 05.0... | Tetracainhydrochlorid | 13H21-B02-286559 | 1        |
| Alliance Health 22.0... | Tetracainhydrochlorid | 6093549          | 1        |
| Alliance Health 30.0... | Tetracainhydrochlorid | 1303012-01       | 2        |
| Alliance Health         | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-293967 | 1        |
| Alliance Healthcare     | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N05        | 1        |
| Anzag                   | Tetracainhydrochlorid | 1411019-01       | 1        |
| Anzag                   | Tetracainhydrochlorid | 14710369         | 1        |
| Anzag                   | Tetracainhydrochlorid | 17256705         | 1        |
| apo-ident               | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b>       | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| Apolda/Gehe             | Tetracainhydrochlorid | 1909024          | 1               |
| BASF Fine Chemicals ... | Tetracainhydrochlorid | 13155714         | 1               |
| BASF Pharma S.A.        | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 1               |
| BASF Pharma S.A.        | Tetracainhydrochlorid | 1409026-02       | 1               |
| BASF Pharma             | Tetracainhydrochlorid | 1411019-01       | 1               |
| BASF                    | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04-290277 | 1               |
| BASF                    | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-293967 | 1               |
| Bomastus / Alliance ... | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-327368 | 2               |
| Bombastus               | Tetracainhydrochlorid | 13H21-B02-286558 | 1               |
| Bombastus               | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 10118210         | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 10118211         | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 10118225         | 4               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1110010-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1110010-02       | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1110010-07       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019802         | 4               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019810         | 5               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019812         | 3               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019815         | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019816         | 11              |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019820         | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12019822         | 6               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1207001-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1260917/15437119 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N05        | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1303012-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1310006-02       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1313012-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155703         | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155705         | 3               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155706         | 10              |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155711         | 7               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155714         | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155716         | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155720         | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155724         | 4               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13155727         | 6               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04-290276 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1405026-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1409026-02       | 3               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1411019-01       | 4               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 14c18-b03-293966 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-300199 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-300200 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08        | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08-300198 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15/16-B06-312783 | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 150604001        | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1506040-01       | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 150604002        | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15079501         | 2               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15079507         | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1508040-01       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1512019-01       | 3               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 1512019-02       | 1               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15196102         | 5               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15196103         | 6               |
| Caelo                   | Tetracainhydrochlorid | 15196104         | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15356902         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1537109          | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437102         | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437104         | 14       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437106         | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437107         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437108         | 4        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437109         | 12       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437114         | 12       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437117         | 6        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437118         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437119         | 18       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437120         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437121         | 10       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15437122         | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03-311450 | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-318368 | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-318369 | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-328163 | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1607031-01       | 8        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 161200501        | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01       | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 16G25-B03-332099 | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-332099 | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 170601801        | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01       | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17114181         | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 171201201        | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17256703         | 6        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17256704         | 5        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17256705         | 9        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07        | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338538 | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-345008 | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-346693 | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 16       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1805019-01       | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060602         | 20       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060603         | 6        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060604         | 4        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060606         | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060609         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060610         | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060612         | 10       |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060613         | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060614         | 5        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060619         | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060620         | 8        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18060621         | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18120006-01      | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01       | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05        | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-361978 | 2        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 1901190002       | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 190119001        | 9        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 190119002        | 3        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 190119003        | 1        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 19011901         | 7        |
| Caelo     | Tetracainhydrochlorid | 19011903         | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz              | Charge             | Spektren |
|---------------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 19011903P-190909-2 | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 19011906           | 3        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 19011907           | 9        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 19011908           | 9        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156001        | 5        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156002        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156003        | 5        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156005        | 7        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156006        | 4        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20000156008        | 7        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 200004176002       | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2000156003         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2000156005         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2000156008         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176003        | 7        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176004        | 8        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176006        | 3        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176008        | 8        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176011        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176012        | 3        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176013        | 3        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176015        | 2        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176016        | 2        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176019        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176020        | 2        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176021        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2110008-01         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 22001496003        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 22001496004        | 3        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 2201496004         | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 259/22             | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 27111305           | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 4176002            | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 6093549            | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 700216-0001        | 1        |
| Caelo                     | Tetracainhydrochlorid | 9070003            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 20004176003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 22001496010        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Tetracainhydrochlorid | 20004176003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | F10-3708006        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | TH0060219          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Tetracainhydrochlorid | 190119001          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Tetracainhydrochlorid | 1909024-02         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 19011908           | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 18060614           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 18060621           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 20000156002        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 18060619           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 18060620           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracainhydrochlorid | 190119002          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-351509   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 18060604           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 18060610           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 18060612           | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 18060619           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 18060621           | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 190119001          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 190119002          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracainhydrochlorid | 190119003          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz              | Charge           | Spektren |
|----------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011901         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011902         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011903         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011906         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011907         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 19011908         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20000156001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20000156002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20000156005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20000156008      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176003      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176006      | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176007      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176012      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176013      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176015      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176019      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 20004176020      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 22001496005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | 22001496010      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Tetracainhydrochlorid | TH0100718        | 1        |
| Caesar & Loretz      | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 1        |
| Caesar & Loretz      | Tetracainhydrochlorid | 18060609         | 1        |
| Caesar Loretz        | Tetracainhydrochlorid | 190229001        | 1        |
| Caesar Loretz        | Tetracainhydrochlorid | 20000156006      | 1        |
| Calo/AHD             | Tetracainhydrochlorid | 13155727         | 1        |
| Ebert-Jacobi         | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-328163 | 1        |
| Ebert-Jacobi         | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01       | 1        |
| EuRho / Fiebig       | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01       | 1        |
| EuRho Anzag          | Tetracainhydrochlorid | 1207001-01       | 1        |
| EuRho/ NOWEDA        | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08-300198 | 1        |
| EuRho/ Noweda        | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 3        |
| EuRho/ Phönix        | Tetracainhydrochlorid | 1612002-01       | 1        |
| EuRho/               | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 2        |
| EuRho/AHD            | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01       | 1        |
| EuRho/AHD            | Tetracainhydrochlorid | 2010019-02       | 1        |
| EuRho/Alliance       | Tetracainhydrochlorid | 2001011-01       | 1        |
| EuRho/Gehe           | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01       | 1        |
| EuRho/Noweda         | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01       | 1        |
| Eurho/Phönix         | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01       | 1        |
| Eurho/Phönix         | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01       | 1        |
| Eurho/Phönix         | Tetracainhydrochlorid | 211000801        | 1        |
| EuRho/Sanacorp       | Tetracainhydrochlorid | 1909024-02       | 1        |
| EuRho/Sanacorp       | Tetracainhydrochlorid | 2001011-01       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1106035-01       | 2        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1110010-01       | 2        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1110010-02       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1615I-02039      | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 2        |
| euRho                | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 1909024-02       | 2        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 2001011-01       | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01       | 2        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01       | 2        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | 2906009V-04      | 1        |
| EuRho                | Tetracainhydrochlorid | TH0060219        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Euro CT Phönix    | Tetracainhydrochlorid | 1207001-02       | 1        |
| Euro ETC / Phönix | Tetracainhydrochlorid | 2110008-01       | 1        |
| Euro OT/Phönix    | Tetracainhydrochlorid | TH0030315        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid |                  | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1011-012         | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 10416THCL        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1106035          | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1106035-01       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1110010-01       | 5        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1110010-02       | 6        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 11110010-02      | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1207001-01       | 8        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1207001-02       | 8        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 130301201        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1303012-01       | 21       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 18       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1310006-02       | 2        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 13155710         | 4        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 13509155         | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1404026-02       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1405025-01       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 140502601        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1405026-01       | 18       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1405026-02       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1405026-04       | 6        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1409026          | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 14090-26         | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 140902601        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1409026-01       | 12       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 140902602        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1409026-02       | 12       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1411019          | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 141101901        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1411019-01       | 26       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08-300202 | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 150604001        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1506040-01       | 29       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1506040-02       | 7        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 15120019-01      | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1512019-01       | 32       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 151-2019-01      | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1512019-02       | 2        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1603026-01       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1607031          | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1607031_01       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 160703101        | 2        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1607031-01       | 39       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1607032-01       | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 161200501        | 4        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01       | 38       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1612005-015445   | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 170323181        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01       | 22       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 17081503         | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 17114181         | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 171201201        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 26       |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 171212-01        | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 18003001-01      | 1        |
| Euro OTC          | Tetracainhydrochlorid | 1803001          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz              | Charge      | Spektren |
|------------------|-----------------------|-------------|----------|
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 180300101   | 10       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01  | 48       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1803001-1   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 180701701   | 2        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1807017-01  | 8        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 18120006-01 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1812006     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 181200601   | 2        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01  | 32       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 18701701    | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1902012-01  | 2        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1902015     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01  | 33       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1907007     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1907007-01  | 14       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1909024_01  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1909024-0   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 190902401   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01  | 71       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1909024-02  | 16       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 1909024-21  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 19909024-01 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 20010019-01 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2001011-01  | 16       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2003053     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 200305301   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01  | 36       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2003053-02  | 3        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2003053-03  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2010010-01  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01  | 42       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2010019-02  | 13       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2010091-01  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 201019-02   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 20160812-2  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 21071807    | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2110008-01  | 18       |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 211008-01   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2207015-01  | 5        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2207015-02  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 24102014A   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 2906009V-03 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 3071716     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 3113M-02039 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 4811A-02039 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 5016Y-02039 | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | 6093547     | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | Euro-OTC    | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | TH0030315   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | TH00602019  | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | TH0070816   | 1        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | TH0100718   | 2        |
| Euro OTC         | Tetracainhydrochlorid | TH0121219   | 2        |
| Euro OTG Pharma  | Tetracainhydrochlorid | 1409026-02  | 1        |
| Euro OTG/ AHD    | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01  | 2        |
| Euro OTG         | Tetracainhydrochlorid | 1207001-01  | 1        |
| Euro/Phönix      | Tetracainhydrochlorid | 1506040-01  | 1        |
| Euro             | Tetracainhydrochlorid | 1506040-01  | 1        |
| euroct/gehe      | Tetracainhydrochlorid | 1405026-01  | 1        |
| EuroTOC / Noweda | Tetracainhydrochlorid | 131000601   | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz              | Charge             | Spektren |
|-------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| EurRho/Noweda     | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01         | 2        |
| fag               | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-373354   | 1        |
| Fagreo / Sanacorp | Tetracainhydrochlorid | 20A17F10370805     | 1        |
| Fagro/Gehe        | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-327368   | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid |                    | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 10330837           | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 10990834           | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 10990837           | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 10990841           | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 10A29-N12          | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 11/15-N12          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 11A31-N15          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 11C22-N04          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 12C22-N04          | 5        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N05          | 12       |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N050696/1050 | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 12H-N05            | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 12K01-N04          | 7        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 1303012-01         | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13155711           | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13509149           | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13509155           | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13D11-N01          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13D11-N07          | 12       |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13G02-N01          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13H21-B02          | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13H21-B02-286558   | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13H21-B02-286559   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13k25-b04-290276   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04290276    | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04-290276   | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25B04290277     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25-B04-290278   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 13K25-Bo4-290276   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 1411019-01         | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 1418-03-300199     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14710369           | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03          | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-293966   | 7        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-293967   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-300199   | 6        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-300200   | 4        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14C18-Bo3-300200   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14c18d03300199     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14G14B08300198     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08-300198   | 8        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 1506040-02         | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15A12B03308857     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15A12-B03-308857   | 8        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03          | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03-311450   | 6        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15h24-b03-313594   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03-313594   | 5        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03-314243   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03          | 2        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03_322151   | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-318368   | 3        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15K04B03318369     | 1        |
| Fagron            | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-318369   | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz              | Charge            | Spektren |
|-----------|-----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-321567  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-321568  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-322151  | 13       |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-b03-312151  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 1607031-01        | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03         | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-327368  | 14       |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-327369  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-328913  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-330362  | 5        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-330363  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-332099  | 3        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G28-B03-334124  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G2-B03-327368   | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 16G8-B03-327368   | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17114181          | 12       |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03_B07-351508  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07         | 7        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338538  | 7        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338539  | 4        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338540  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-341319  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-341853  | 4        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-345008  | 7        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-345009  | 3        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-349367  | 4        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-349368  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-3515009 | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-351508  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-351509  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G05-B04-341204  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-341853  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01        | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01        | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05         | 5        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-356329  | 5        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-356330  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-358079  | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03B05358080    | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-358080  | 6        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-359813  | 5        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-359814  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-359815  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-361978  | 4        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-361979  | 5        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-362469  | 6        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-362470  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-362471  | 4        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-58079   | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 18j0-b05-358079   | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 192021003         | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10         | 3        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F1008581264 | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-3708007 | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-370805  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-370806  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-370807  | 2        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20G10-07-373352   | 1        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07         | 3        |
| Fagron    | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-372358  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz              | Charge             | Spektren |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|----------|
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-373352   | 3        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20G10F07373353     | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-373353   | 6        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-373354   | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-374916   | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20L03-F02-377430   | 2        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 21120-B04-213603   | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 212131/221630-0002 | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 218I-02039         | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 21I20-B04-213603   | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 21I20-B04-213604   | 4        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 221I20-B04-213603  | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-370807   | 2        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 3413U02039         | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 3913I-02039        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 4118A-02039        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 4313E-02039        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 6093547            | 2        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 6093549            | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | 715Q-02039         | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | B05-3619708        | 2        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | F07-3733502        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | F10-3708005        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | F10-3708006        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | F10-3708007        | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | TH0050520          | 2        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | TH0060721          | 1        |
| Fagron                | Tetracainhydrochlorid | TH0100718          | 6        |
| Fargon / GEIBO        | Tetracainhydrochlorid | 21120-B04-213604   | 1        |
| Fargon Services NL    | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-322151   | 5        |
| Fargon/AllianceH.     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338538   | 1        |
| Fargon/Noweda         | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-345008   | 1        |
| Fargon/ Sanacorp      | Tetracainhydrochlorid | 14C18-B03-300200   | 1        |
| Fiebig/Calo           | Tetracainhydrochlorid | 17256704           | 1        |
| Finze                 | Tetracainhydrochlorid | 2906009-02         | 1        |
| Gatt-Koller / Phoenix | Tetracainhydrochlorid | 80/02140614        | 2        |
| Gatt-Koller           | Tetracainhydrochlorid | 1803034            | 2        |
| Gatt-Koller           | Tetracainhydrochlorid | 1900461            | 6        |
| Gatt-Koller           | Tetracainhydrochlorid | KNC1825J18         | 1        |
| Gehe 07.07.2014       | Tetracainhydrochlorid | 13155706           | 1        |
| Gehe amax             | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 13155711           | 2        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 15437119           | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 15A12-B03-308857   | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 15K04-B03-322151   | 1        |
| GEHE                  | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01         | 1        |
| GEHE                  | Tetracainhydrochlorid | 1706018-01         | 1        |
| GEHE                  | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338540   | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01         | 1        |
| GEHE                  | Tetracainhydrochlorid | 18060602           | 2        |
| GEHE                  | Tetracainhydrochlorid | 18060614           | 2        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1907007-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01         | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 200041             | 1        |
| Gehe                  | Tetracainhydrochlorid | 20004176008        | 1        |
| Geibo/ Fargron        | Tetracainhydrochlorid | 15H24-B03-313594   | 1        |
| Geibo/ Fargron        | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-338538   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                  | Substanz              | Charge           | Spektren |
|----------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Geibo                      | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01       | 1        |
| Geibo                      | Tetracainhydrochlorid | 22001496003      | 1        |
| Geilenkirchen              | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01       | 1        |
| Geilenkirchen              | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01       | 2        |
| Geilenkirchen              | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01       | 1        |
| Gutenberg-Apotheke         | Tetracainhydrochlorid | 13D11-N07        | 1        |
| Hänseler                   | Tetracainhydrochlorid |                  | 4        |
| Hänseler                   | Tetracainhydrochlorid | 2018060021       | 1        |
| Jenne                      | Tetracainhydrochlorid | 13D11-No7        | 1        |
| Lamotte/3                  | Tetracainhydrochlorid | 13155720         | 1        |
| Noveda                     | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N05        | 1        |
| Noweda 06.02.19 EK:7,84    | Tetracainhydrochlorid | 1807017-01       | 1        |
| Noweda Taucha              | Tetracainhydrochlorid | 2110008-01       | 1        |
| Noweda/ BASF Pharma ...    | Tetracainhydrochlorid | 12H24-N05        | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 1106035-01       | 2        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 120700-02        | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 1405026-04       | 2        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 14G14-B08        | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-351508 | 2        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01       | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-359814 | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 19011908         | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 1909024-1        | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 20004176012      | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 22001496004      | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | 2207015-02       | 1        |
| Noweda                     | Tetracainhydrochlorid | TH0050520        | 1        |
| Nutra / Noweda             | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 1        |
| Orgamol Pharma             | Tetracainhydrochlorid | 6093547          | 1        |
| Pala                       | Tetracainhydrochlorid | 18J03-B05-356329 | 1        |
| Phoenix 04.11.16 Pho...    | Tetracainhydrochlorid | 1607031-01       | 1        |
| Phoenix 27.07.2019 6,98EUR | Tetracainhydrochlorid | 1712012-01       | 1        |
| Phoenix am 30.04.2014      | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 1        |
| Phoenix Goettin            | Tetracainhydrochlorid | 1409026-01       | 1        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 15437104         | 2        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 1        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 20004176004      | 1        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 2003053-01       | 2        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01       | 1        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 2207015-01       | 1        |
| Phoenix                    | Tetracainhydrochlorid | 3058             | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 130301201        | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1310006-01       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1405026-01       | 1        |
| PHÖNIX                     | Tetracainhydrochlorid | 15437109         | 1        |
| phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 15437121         | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 171201201        | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1812006-01       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 1909024-01       | 1        |
| PHÖNIX                     | Tetracainhydrochlorid | 2003053-02       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 2010019-01       | 1        |
| Phönix                     | Tetracainhydrochlorid | 2015E-02039      | 1        |
| Sana 20.12.17 7.99         | Tetracainhydrochlorid | 1612005-01       | 2        |
| Sanacorp, 21.02.17, ...    | Tetracainhydrochlorid | 1607031-01       | 1        |
| Sanacorp/EuRho             | Tetracainhydrochlorid | 18060604         | 1        |
| Sanacorp                   | Tetracainhydrochlorid | 1207001-02       | 1        |
| Sanacorp                   | Tetracainhydrochlorid | 1303012-01       | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 1409026-01       | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 15/AKD1          | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-341318 | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 17G03-B07-341853 | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 1803001-01       | 2        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 19011903         | 2        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 1902015-01       | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 2001011-01       | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10        | 2        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 20A17-F10-370806 | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 20G10-F07-373352 | 2        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | 21I20-B04-213603 | 1        |
| Sanacorp                | Tetracainhydrochlorid | F07-3733502      | 1        |
| Sino Phyto              | Tetracainhydrochlorid | 12019816         | 1        |
| Synopharm/Anzag         | Tetracainhydrochlorid | 2712Q-02039      | 1        |
| VDI 26.09.14 12,00 euro | Tetracainhydrochlorid | 1405026-01       | 1        |
| Venkata NA / Gehe       | Tetracainhydrochlorid | 190119002        | 2        |
| Venkata Narayana / Gehe | Tetracainhydrochlorid | 1907007-01       | 1        |
| Venkata/Noweda          | Tetracainhydrochlorid | TH00602019       | 1        |
| Venkata/Noweda          | Tetracainhydrochlorid | TH0060219        | 1        |
| Venkata/phoenix         | Tetracainhydrochlorid | TH0100718        | 1        |

- 220 178 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 937 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 345             | 0              | 148 786         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 820             | 0              | 173 423         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1955            | 29             | 220 178         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,2609 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,2683 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,5383 % (> 98,3871 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20924     | 21845              | 7,34                      | 207,71                          |
| 21845     | 21845              | 0,00                      | 207,71                          |
| 22285     | 22285              | 0,00                      | 206,11                          |
| 22912     | 22912              | 0,00                      | 206,25                          |
| 23162     | 21845              | 7,54                      | 206,19                          |
| 23163     | 21845              | 8,83                      | 205,62                          |
| 23500     | 21845              | 6,97                      | 206,97                          |
| 24141     | 24141              | 0,00                      | 202,29                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tetracyclinhydrochlorid</b>                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20044-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum; Tetracyclinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tetracyclinhydrochlorid | 8     | 7     | 175   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Amitriptylinhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Benzydaminhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Chlortetracyclhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ciprofloxacinhydrochlorid  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Clonidinhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Diphenhydraminhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Doxycyclinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ephedrinhydrochlorid       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Isoxsuprinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ketaminhydrochlorid        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Mepivacainhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Methacholiniumchlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxybutyninhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Papaverinhydrochlorid      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Phenylephrinhydrochlorid   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Pilocarpinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Promethazinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Vancomycinhydrochlorid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                     | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Chlortetracyclinhydrochlorid | 55,08                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201303    | 21427     | 60       | 20130807   |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201303    | 21428     | 60       | 20130807   |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 161167      | 22468     | 60       | 20160504*  |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230712    | 22833     | 40       | 20150819   |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996010 | 26301     | 30       | 20201127   |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996010 | 26301SI   | 20       | 20201127   |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-01  | 21079     | 40       | 1411585    |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012     | 21835     | 60       | 20150707*  |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023     | 25279     | 40       | 20200721*  |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 2103015     | 25686     | 50       | 20210525*  |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

#### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 671 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup>

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 320 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------------------|---------|----------------------|----------|
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 172858  | 23847                | 40       |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 181986  | 24256                | 40       |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 183083  | 24394                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026 | 22545                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020 | 23691                | 30       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031 | 24450                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017 | 26099                | 40       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 2103015 | 25686SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017 | 26099SI              | 40       |

- 173 923 Spektren aus insgesamt 3459 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 975 Spektren von 472 *Apo-Ident*-Kunden aus 180 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 174 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz                | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|-------------|----------|
|                         | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348003 | 1        |
|                         | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017-01  | 1        |
|                         | Tetracyclinhydrochlorid | 23000427005 | 1        |
| Aliance am 10.03.2014   | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-02  | 1        |
| Alliance Health 22.0... | Tetracyclinhydrochlorid | 13201307    | 1        |
| Anzag/euRho             | Tetracyclinhydrochlorid |             | 1        |
| Bombastus               | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-02  | 1        |
| Bombastus               | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01  | 2        |
| Bombastus               | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01  | 1        |
| Caeli / Phönix          | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348002 | 1        |
| Caelo                   | Tetracyclinhydrochlorid | 1017A-02378 | 1        |
| Caelo                   | Tetracyclinhydrochlorid | 103201301   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-----------|-------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 111002901        | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1160117          | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039          | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12138104         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12138106         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12353602         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12353603         | 6        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12353609         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12353612         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 12353613         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-01       | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201301         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201302         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201307         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13201309         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13F17-N03        | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 13L10B02296956   | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-01       | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14080605         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14080606         | 4        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-01       | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-03       | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14364601         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14364604         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14364612         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14364614         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14364616         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-313591 | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-01       | 4        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 151018-61        | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230703         | 4        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230707         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230711         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230714         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230715         | 5        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230717         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 15230720         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01       | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1611617          | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116701         | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116704         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116706         | 6        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116708         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116709         | 5        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116714         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116715         | 8        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116720         | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 16116721         | 9        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 166116709        | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 170602001        | 3        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01       | 9        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 172855809        | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 17285801         | 12       |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 17285802         | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 17285803         | 9        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 17285808         | 8        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 17285809         | 5        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031/01       | 1        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01       | 2        |
| Caelo     | Tetracyclinhydrochlorid | 18198602         | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge       | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18198603     | 9        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18198604     | 2        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18198608     | 12       |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18198612     | 4        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18300213     | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308302     | 4        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308303     | 2        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308305     | 12       |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308306     | 2        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308313     | 4        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 18308314     | 3        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 192021003    | 11       |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 192021004    | 11       |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 192021008    | 4        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 192021011    | 28       |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 1920221011   | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 200003996008 | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708003  | 2        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708004  | 8        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708005  | 5        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2000178003   | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996002  | 4        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996003  | 7        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996004  | 3        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996006  | 6        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996010  | 6        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996011  | 3        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2000399606   | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348002  | 2        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348003  | 5        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348004  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348008  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348011  | 6        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348033  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2714U-02378  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2883         | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 3314         | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 3341         | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 4012Q-02378  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 4117I-02378  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 4315I-02378  | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 5091202      | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 8682         | 1        |
| Caelo                     | Tetracyclinhydrochlorid | 9248704      | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308312     | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 18308312     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 192021010    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996008  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348004  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 18308306     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348011  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH /E   | Tetracyclinhydrochlorid | 18308305     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 192021004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 192021011    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 18308302     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Tetracyclinhydrochlorid | 18198612     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 18308313     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz                | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-------------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 102021011   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18198612    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308303    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308305    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308306    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 18308313    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 192021003   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 192021008   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 192021011   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20001708005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996011 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 20003996017 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348011 | 1        |
| Caesar / Gehe             | Tetracyclinhydrochlorid | 16116706    | 1        |
| Celo/Kehr                 | Tetracyclinhydrochlorid | 13201307    | 1        |
| EuRho / 107               | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01  | 1        |
| EuRho/AHD                 | Tetracyclinhydrochlorid |             | 1        |
| Eurho/Phoenix             | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-02  | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01  | 1        |
| EuRho/Phoenix             | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01  | 1        |
| Eurho/Phönix              | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01  | 2        |
| EuRho/Sanacorp            | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01  | 1        |
| EuRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-02  | 1        |
| EuRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-02  | 1        |
| EuRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01  | 3        |
| euRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01  | 1        |
| EuRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01  | 1        |
| EuRho                     | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017-01  | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 100518-62   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1103003-01  | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1110029-01  | 2        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 12040390    | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-01  | 5        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 120403902   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-02  | 11       |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-01  | 7        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-02  | 16       |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 13042015C   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 140203001   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-01  | 9        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-02  | 9        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 140410-62   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14120007-01 | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 141200701   | 1        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-01  | 12       |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-03  | 12       |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 150601201   | 2        |
| Euro OTC                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-01  | 29       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                | Charge              | Spektren |
|----------------|-------------------------|---------------------|----------|
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-02          | 4        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-02Eur       | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 151018-61           | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 160302              | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026             | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026_01          | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 160302601           | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01          | 42       |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 16032026-01         | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 160621TCH           | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020             | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 170602001           | 4        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01          | 63       |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-02          | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 17060201-01         | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 180306T/1412007-03  | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031             | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 181103101           | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01          | 81       |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-02          | 4        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 18308314            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 20004023-01         | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023             | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 200402301           | 3        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01          | 52       |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-02          | 5        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 210301501           | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2103015-01          | 10       |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 21031702            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 21111404            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 22(1706020-01)      | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017-01          | 2        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 2301001             | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 27101708            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 28021315            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 29052001            | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 411682              | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | 80111031-01         | 1        |
| Euro OTC       | Tetracyclinhydrochlorid | RetestCharge20219/3 | 1        |
| Euro OTG/ AHD  | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01          | 1        |
| EUro/AHD       | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-01          | 1        |
| Euro/Anzag     | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01          | 1        |
| Euro/Jenne     | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01          | 2        |
| EuRo/Noweda    | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01          | 1        |
| EuRo/Noweda    | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01          | 1        |
| euro/phönix    | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-01          | 2        |
| Euro/Phönix    | Tetracyclinhydrochlorid | 200402302           | 1        |
| Euro/Sanacorp  | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01          | 2        |
| EuRoh/ Gehe    | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031             | 1        |
| Europh/An      | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01          | 1        |
| Europharm/Otto | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-01          | 1        |
| Europharm/Otto | Tetracyclinhydrochlorid | 1204039-02          | 3        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 12E10-N05           | 1        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 12J15-N05           | 1        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 13201301            | 1        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 13F17-N03           | 4        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 13J22-N04           | 1        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 13L10-B02-294454    | 1        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 13L10-B02-294455    | 2        |
| Fagron         | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-02          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05        | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-299498 | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-303911 | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-303912 | 7        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-311707 | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-B05-314870 | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 14H06-Bo5-303912 | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-01       | 1        |
| Fagron                  | Tetracyclinhydrochlorid | 18308305         | 1        |
| Fargon/Noweda           | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01       | 1        |
| Gatt-Koller             | Tetracyclinhydrochlorid | 1700729          | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 1110029-01       | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 15230703         | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 16116706         | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01       | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 18198603         | 1        |
| GEHE                    | Tetracyclinhydrochlorid | 18198612         | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 2000178003       | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 2004023-01       | 1        |
| Gehe                    | Tetracyclinhydrochlorid | 2103015-01       | 2        |
| Hoff/ Noweda            | Tetracyclinhydrochlorid | 14364604         | 1        |
| Ichthyol/Phönix         | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01       | 1        |
| Ichthyol-Gesellschaft   | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01       | 1        |
| Jenne                   | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-02       | 1        |
| Jenne                   | Tetracyclinhydrochlorid | 18198602         | 1        |
| Jenne                   | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348011      | 1        |
| Kehr.22.04.2020         | Tetracyclinhydrochlorid | 192021004        | 1        |
| Ningxia / Caesar & L... | Tetracyclinhydrochlorid | 17285801         | 1        |
| Ningxia Qiyuan Pharm... | Tetracyclinhydrochlorid | 21003348002      | 1        |
| Ningxia Qiyuan Pharm... | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01       | 1        |
| ningxia                 | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-01       | 1        |
| Ningxia                 | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01       | 3        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 13201307         | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1412007-03       | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1506012-01       | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 17285801         | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 17285802         | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 18198603         | 1        |
| Noweda                  | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017-01       | 1        |
| Ph.Eur/Sanacorp         | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01       | 1        |
| Phoenix                 | Tetracyclinhydrochlorid | 170602001        | 3        |
| Phoenix                 | Tetracyclinhydrochlorid | 18198612         | 1        |
| Phoenix                 | Tetracyclinhydrochlorid | 3428             | 1        |
| Phönix Gotha            | Tetracyclinhydrochlorid | 1302012-01       | 1        |
| Phönix                  | Tetracyclinhydrochlorid | 16116715         | 1        |
| PHÖNIX                  | Tetracyclinhydrochlorid | 16116721         | 1        |
| Phönix                  | Tetracyclinhydrochlorid | 1706020-01       | 1        |
| PHÖNIX                  | Tetracyclinhydrochlorid | 192021004        | 1        |
| phönix                  | Tetracyclinhydrochlorid | 2103015-01       | 1        |
| phönix                  | Tetracyclinhydrochlorid | 2203017-01       | 1        |
| Röntgen                 | Tetracyclinhydrochlorid | 17285801         | 1        |
| s. Protokoll            | Tetracyclinhydrochlorid |                  | 1        |
| Sanacorp                | Tetracyclinhydrochlorid | 100403401        | 1        |
| Sanacorp                | Tetracyclinhydrochlorid | 1402030-01       | 1        |
| Sanacorp                | Tetracyclinhydrochlorid | 1603026-01       | 1        |
| Sanacorp                | Tetracyclinhydrochlorid | 192021011        | 1        |
| yinchuan Ningxia        | Tetracyclinhydrochlorid | 1811031-01       | 1        |

- 221 187 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 134 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracyclinydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 460             | 0              | 148 671         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 320             | 0              | 173 923         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 970             | 5              | 221 187         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6957 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,4872 % (> 99,1795 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenzproben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21079     | 21079             | 0,00                      | 157,30                          |
| 21427     | 21835             | 11,81                     | 124,72                          |
| 21428     | 21835             | 8,53                      | 111,57                          |
| 21835     | 21835             | 0,00                      | 94,78                           |
| 22468     | 22468             | 0,00                      | 246,14                          |
| 22833     | 25686             | 8,89                      | 176,50                          |
| 25279     | 25279             | 0,00                      | 196,10                          |
| 25686     | 25686             | 0,00                      | 160,75                          |
| 26301     | 21079             | 8,16                      | 155,72                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thalidomid</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21552-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thalidomid; Thalidomidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Thalidomid              | 4     | 3     | 3     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 14](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Dequaliniumchlorid                    | 102,03                 | –                              |
| :                                     | :                      | :                              |
| Propranololhydrochlorid               | >50                    | 29,93                          |
| Atropinsulfat                         | >50                    | 71,67                          |
| Mometasonfuroat                       | >50                    | 114,53                         |
| Phenytoin                             | >50                    | 133,10                         |
| Saccharin-Natrium                     | >50                    | 150,10                         |
| Chinolingelb                          | >50                    | 220,83                         |
| Kaliumsorbit                          | >50                    | 247,19                         |
| Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig | >50                    | 334,13                         |
| Hydrocortison                         | >50                    | 348,19                         |
| Calciumorotat-Dihydrat                | >50                    | 457,22                         |
| Aescin, wasserlöslich                 | >50                    | 670,74                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Thalidomid | 15276711         | 22880     | 40       | 1704508    |
| Caelo     | Thalidomid | 182496           | 24399     | 40       | 20181022*  |
| Fagron    | Thalidomid | 14E27B04295348   | 21552     | 60       | 1503608    |
| Fagron    | Thalidomid | 15A13-B01-312230 | 22882     | 40       | 1704509    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Thalidomid | 13395704 | 21739     | 60       |
| Caelo     | Thalidomid | 162703   | 22774     | 40       |
| Caelo     | Thalidomid | 172100   | 23684     | 40       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Caelo     | Thalidomid | 20081504         | 1        |
| Fagron    | Thalidomid | 13K20-N01        | 1        |
| Fagron    | Thalidomid | 14E27-B04-299297 | 1        |

- 222 159 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thalidomid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 3               | 0              | 222 159         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9001 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21552     | 21552                  | 0,00                         | 229,45                             |
| 22880     | 22880                  | 0,00                         | 293,15                             |
| 22882     | 22882                  | 0,00                         | 302,77                             |
| 24399     | 24399                  | 0,00                         | 220,80                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Theophyllin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20723-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Theophyllin             | 4     | 3     | 12    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                                  | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Coffeincitrat                    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Theophyllin-Ethylendiamin        | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Midazolamhydrochlorid | 111,25                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Theophyllin | 12166316    | 20723     | 40       | 1402055    |
| Caelo     | Theophyllin | 12341101    | 21740     | 60       | 20121115   |
| Caelo     | Theophyllin | 192563      | 24902     | 40       | 20191120*  |
| Caelo     | Theophyllin | 22001229002 | 26236     | 40       | 20220505   |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 951 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Theophyllin | 15203018    | 23253                | 40       |
| Caelo     | Theophyllin | 171962      | 23854                | 40       |
| Caelo     | Theophyllin | 23001176    | 26838                | 40       |
| Caelo     | Theophyllin | 22001229002 | 26236SI <sup>†</sup> | 20       |
| Caelo     | Theophyllin | 23001176    | 26838SI              | 20       |

- 174 083 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz    | Charge      | Spektren |
|------------------------|-------------|-------------|----------|
|                        | Theophyllin | 22001229009 | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12166305    | 2        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12166306    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12166311    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12166312    | 3        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12166315    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12341101    | 2        |
| Caelo                  | Theophyllin | 12341104    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 15203010    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 17196203    | 2        |
| Caelo                  | Theophyllin | 18097508    | 1        |
| Caelo                  | Theophyllin | 22001229006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Theophyllin | 21000106001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH   | Theophyllin | 22001229002 | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix  | Theophyllin | 12166315    | 1        |
| Caeser und Loretz GmbH | Theophyllin | 18097508    | 1        |
| Noweda                 | Theophyllin | 12166305    | 1        |

- 222 140 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 180             | 0              | 148 951         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 160             | 0              | 174 083         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 22              | 0              | 222 140         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 72,7273 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20723     | 20723              | 0,00                      | 256,05                          |
| 21740     | 20723              | 16,78                     | 270,54                          |
| 24902     | 24902              | 0,00                      | 254,91                          |
| 26236     | 24902              | 7,75                      | 253,93                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20831-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllum aethylendiaminum hydricum; Theophyllum et ethylendiaminum hydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe          | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat | 7     | 4     | 2     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Coffeincitrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Theophyllin   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 12](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycin          | 105,72                 | –                              |
| :               | :                      | :                              |
| Clioquinol      | >50                    | 20,84                          |
| Mesalazin       | >50                    | 47,78                          |
| Miconazolnitrat | >50                    | 49,77                          |
| Nicotinsäure    | >50                    | 112,95                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                     | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 12145301 | 20831     | 40       | 20120628   |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 12363708 | 20992     | 40       | 20130116   |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 13268609 | 21549     | 40       | 1412133    |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 15380302 | 22589     | 40       | 20160211   |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 17073707 | 23564     | 30       | 20170323   |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 192220   | 24903     | 40       | 20191204*  |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 20004052 | 25510     | 40       | 20201201   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 861 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                     | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 172999      | 23823     | 40       |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 182738      | 24383     | 40       |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 22000118006 | 25974     | 40       |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 22003464    | 26499     | 40       |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 22000118006 | 25974SI   | 10       |
| Caelo     | Theophyllin-Ethylendiamin... | 22003464    | 26499SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| ACM / Phoenix        | Theophyllin-Ethylendiamin... | KNC0896J14  | 1        |
| Caelo                | Theophyllin-Ethylendiamin... | 15380302    | 1        |
| Caelo                | Theophyllin-Ethylendiamin... | 20003320003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Theophyllin-Ethylendiamin... | 20003320003 | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 305 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 270             | 0              | 148 861         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen



viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20831     | 21549              | 9,69                      | 153,62                          |
| 20992     | 21549              | 5,59                      | 152,34                          |
| 21549     | 21549              | 0,00                      | 150,94                          |
| 22589     | 24903              | 7,45                      | 157,89                          |
| 23564     | 24903              | 9,83                      | 160,89                          |
| 24903     | 24903              | 0,00                      | 156,75                          |
| 25510     | 21549              | 14,73                     | 158,73                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thiaminchloridhydrochlorid</b>                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20566-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Thiamini hydrochloridum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe    | Typ A | Typ B | Typ C |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| Thiaminchloridhydrochlorid | 9     | 10    | 36    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 88,32                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                   | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------------------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 14069502   | 21478     | 60       | 20140321   |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 14069502   | 21511     | 60       | 8986       |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 160156     | 22477     | 60       | 20160316*  |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 192567     | 25095     | 40       | 20191216*  |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 20001173   | 25193     | 40       | 20200724*  |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 1211008-02 | 21647     | 60       | 20121122   |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 1612004    | 22919     | 40       | 20170117*  |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2004007    | 25274     | 40       | 20200618*  |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2007034    | 25332     | 40       | 20200909*  |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2309008    | 26928     | 40       | 20231006*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 651 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 435 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 170976           | 23368     | 40       |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 21002868002      | 26416     | 30       |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 22003533         | 26482     | 40       |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 23001172         | 26835     | 40       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 1705034          | 23439     | 40       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 1712013          | 23911     | 40       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 1807001          | 24146     | 40       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2201045          | 25961     | 40       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2207008          | 26211     | 40       |
| Fagron    | Thiaminchloridhydrochlorid | 22I22-B05-223757 | 26536     | 40       |
| Caelo     | Thiaminchloridhydrochlorid | 22003533         | 26482SI   | 20       |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2201045          | 25961SI   | 5        |
| Euro OTC  | Thiaminchloridhydrochlorid | 2207008          | 26211SI   | 20       |

- 173 808 Spektren aus insgesamt 3457 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 54 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thiamin-chloridhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 36 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|----------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid |                  | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 11061401         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 11371309         | 2        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 11371313         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 11371319         | 3        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 12091407         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 12340712         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 13296610         | 4        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 14069502         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 15003201         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 15199009         | 2        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 15199099         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 15269613         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 16015607         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 16015609         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 17097602         | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 171201301        | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 18163717         | 2        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 20001173002      | 2        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 20004527005      | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 4071402          | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 5122             | 1        |
| Caelo                | Thiaminchloridhydrochlorid | 8121405          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiaminchloridhydrochlorid | 18163705         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiaminchloridhydrochlorid | 18163709         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiaminchloridhydrochlorid | 18163717         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiaminchloridhydrochlorid | 20004527005      | 1        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 1211008-01       | 1        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 161200401        | 1        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 1705034-01       | 2        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 1712013-01       | 1        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 1807001-01       | 1        |
| Euro OTC             | Thiaminchloridhydrochlorid | 2007034-01       | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 10111401         | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 13E22-No8        | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 17F23-B02-340810 | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 190115006        | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 20A13-B08-196821 | 1        |
| Fagron               | Thiaminchloridhydrochlorid | 20F16-B09-201351 | 2        |
| Finze                | Thiaminchloridhydrochlorid | 9216114          | 1        |
| Jiangxi Tianxin      | Thiaminchloridhydrochlorid | 1807001-01       | 1        |
| Sanacorp             | Thiaminchloridhydrochlorid | 12340712         | 1        |

- 222 108 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 271 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 480             | 0              | 148 651         |
| Typ B | 0              | 435             | 0              | 173 808         |
| Typ C | 0              | 54              | 0              | 222 108         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,6207 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 88,8889 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21478     | 25274              | 11,65                     | 174,07                          |
| 21511     | 21511              | 0,00                      | 181,96                          |
| 21647     | 22477              | 10,48                     | 191,38                          |
| 22477     | 22477              | 0,00                      | 201,46                          |
| 22919     | 22919              | 0,00                      | 181,34                          |
| 25095     | 25095              | 0,00                      | 180,49                          |
| 25193     | 25193              | 0,00                      | 186,55                          |
| 25274     | 25274              | 0,00                      | 177,43                          |
| 25332     | 25332              | 0,00                      | 169,63                          |
| 26928     | 26928              | 0,00                      | 160,15                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thiomersal</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20702-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thiomersal; Thiomersalum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Thiomersal              | 2     | 1     | 8     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumbenzoat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Omeprazol      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz              | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prilocainhydrochlorid | 98,77                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Thiomersal | 172173    | 23679     | 30       | 20170919*  |
| Fagron    | Thiomersal | 11K01-N03 | 20702     | 40       | 1401417    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 061 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Thiomersal | 193090 | 25198     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant            | Substanz   | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------|-------------|----------|
| Caelo                | Thiomersal | 10296413    | 1        |
| Caelo                | Thiomersal | 20004306001 | 1        |
| Caelo                | Thiomersal | 20004306003 | 2        |
| Caelo                | Thiomersal | 21051507    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiomersal | 12275218    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiomersal | 193090002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Thiomersal | 20004306003 | 1        |
| Fagron               | Thiomersal |             | 1        |
| Fagron               | Thiomersal | 12F19-N11   | 1        |
| Fagron               | Thiomersal | 12J17-N02   | 1        |

- 222 151 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 299 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiomersal* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 70              | 0              | 149 061         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 11              | 0              | 222 151         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9908 %) | 100,0000 % (> 91,4286 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20702     | 20702                  | 0,00                         | 134,46                             |
| 23679     | 23679                  | 0,00                         | 139,37                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Threonin</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20734-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Threonin; L-Threonin; Threoninum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Threonin                | 7     | 7     | 4     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Threonin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                        | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid | 78,71                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Threonin | 1210027-01 | 21033     | 40       | 1403152    |
| Euro OTC  | Threonin | 1210027-01 | 22319     | 60       | 20121108   |
| Euro OTC  | Threonin | 1601031    | 22378     | 40       | 20160225*  |
| Euro OTC  | Threonin | 1909003    | 24850     | 40       | 20190913*  |
| Euro OTC  | Threonin | 2004005    | 25145     | 40       | 20200506*  |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Threonin | 2011021   | 25468     | 40       | 20201210*  |
| Euro OTC  | Threonin | 2304006   | 26643     | 40       | 20230510*  |
| Euro OTC  | Threonin | 2304006   | 26643SI   | 20       | 20230510*  |
| Fagron    | Threonin | 12H02-N03 | 20734     | 40       | 1402580    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Threonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 310 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Threonin | 1606019 | 22679     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 1609014 | 22792     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 1703035 | 23158     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 1711010 | 23738     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 1811030 | 24417     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 2201020 | 25946     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 2208023 | 26522     | 40       |
| Euro OTC  | Threonin | 2201020 | 25946SI   | 10       |
| Euro OTC  | Threonin | 2208023 | 26522SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 933 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge     | Spektren |
|-----------|----------|------------|----------|
| Euro OTC  | Threonin | 1606019-02 | 1        |
| Euro OTC  | Threonin | 1811030-01 | 1        |
| Euro OTC  | Threonin | 2011021-01 | 1        |
| Fargon    | Threonin | 2114720407 | 1        |

- 222 158 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 304 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Threonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 310             | 0              | 173 933         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 4               | 0              | 222 158         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0645 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9000 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20734     | 20734              | 0,00                      | 135,32                          |
| 21033     | 21033              | 0,00                      | 133,73                          |
| 22319     | 25468              | 10,65                     | 135,30                          |
| 22378     | 22378              | 0,00                      | 137,97                          |
| 24850     | 24850              | 0,00                      | 134,32                          |
| 25145     | 25145              | 0,00                      | 139,66                          |
| 25468     | 25468              | 0,00                      | 133,20                          |
| 26643     | 26643              | 0,00                      | 138,04                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Thymol</b>                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20003-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Thymol                  | 8     | 7     | 77    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Thymol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Menthol            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Menthol  | 79,78                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Thymol   | 14025805 | 21469     | 60       | 20140127   |
| Caelo     | Thymol   | 16144101 | 23160     | 40       | 20160606   |
| Caelo     | Thymol   | 173407   | 23837     | 40       | 20180110*  |
| Caelo     | Thymol   | 21000880 | 25650     | 40       | 20210401*  |
| Caelo     | Thymol   | 23001568 | 26840     | 40       | 20230622*  |
| Caelo     | Thymol   | 23001568 | 26840SI   | 40       | 20230622*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Thymol   | 1312022-02       | 21639     | 60       | 20131219   |
| Euro OTC  | Thymol   | 1510004          | 21943     | 60       | 20151016*  |
| Fagron    | Thymol   | 15H13-B05-328912 | 23499     | 40       | 20151118   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 711 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Thymol   | 181424   | 24231     | 40       |
| Caelo     | Thymol   | 190342   | 24552     | 40       |
| Caelo     | Thymol   | 21002863 | 25862     | 50       |
| Caelo     | Thymol   | 22002344 | 26245     | 40       |
| Caelo     | Thymol   | 22002044 | 26258     | 40       |
| Euro OTC  | Thymol   | 1710037  | 23773     | 40       |
| Euro OTC  | Thymol   | 1808014  | 24299     | 40       |
| Caelo     | Thymol   | 22002344 | 26245SI   | 20       |
| Caelo     | Thymol   | 22002044 | 26258SI   | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 913 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 229 Spektren von 175 *Apo-Ident*-Kunden aus 80 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 77 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz | Charge      | Spektren |
|---------------------|----------|-------------|----------|
|                     | Thymol   | 14025802    | 1        |
| ACM / Herba         | Thymol   | KNC1166J14  | 1        |
| Alliance Healthcare | Thymol   | 20003672009 | 1        |
| apo-ident           | Thymol   | 1808014-01  | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 11178718    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 11358607    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 11358608    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 11358616    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 13147502    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 13288802    | 4        |
| Caelo               | Thymol   | 13288806    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14025802    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 14025805    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14025807    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14025809    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 14025815    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14025816    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14302401    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 14310601    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 14310605    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 15130101    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 15130106    | 3        |
| Caelo               | Thymol   | 15362901    | 5        |
| Caelo               | Thymol   | 15362908    | 4        |
| Caelo               | Thymol   | 16144101    | 6        |
| Caelo               | Thymol   | 16144105    | 7        |
| Caelo               | Thymol   | 16144108    | 7        |
| Caelo               | Thymol   | 161441108   | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 1730711     | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 17324203    | 4        |
| Caelo               | Thymol   | 17340708    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 17340711    | 7        |
| Caelo               | Thymol   | 17340716    | 2        |
| Caelo               | Thymol   | 18221907    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 19034203    | 5        |
| Caelo               | Thymol   | 19034205    | 4        |
| Caelo               | Thymol   | 19061303    | 1        |
| Caelo               | Thymol   | 192437003   | 3        |
| Caelo               | Thymol   | 19243701    | 9        |
| Caelo               | Thymol   | 20001482001 | 6        |
| Caelo               | Thymol   | 20001482003 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                   | Thymol          | 20003672003   | 3               |
| Caelo                   | Thymol          | 20003672006   | 6               |
| Caelo                   | Thymol          | 20003672007   | 5               |
| Caelo                   | Thymol          | 20003750002   | 1               |
| Caelo                   | Thymol          | 2031503       | 1               |
| Caelo                   | Thymol          | 21000880002   | 2               |
| Caelo                   | Thymol          | 21000880007   | 1               |
| Caelo                   | Thymol          | 2100088002    | 1               |
| Caelo                   | Thymol          | 21042         | 1               |
| Caelo                   | Thymol          | 4364887223    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 19034205      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 21000880009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 19034203      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 192437003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 18221907      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Thymol          | 20003672009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 16144101      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 17340711      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 17340716      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 19034203      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 19034205      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 192437003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 19243701      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 20001482001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 20003672003   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 20003672006   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 20003672007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 20003750002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Thymol          | 21000880005   | 1               |
| Caesar § Lorenz GmbH    | Thymol          | 13288806      | 1               |
| Ebert & Jacobi 02...    | Thymol          | 15362901      | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1107021-01    | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 11358603      | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1202028-01    | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1312022-01    | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1410007-01    | 5               |
| Euro OTC                | Thymol          | 15100004-03   | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1510004-01    | 2               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1510004-02    | 9               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1510004-03    | 1               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1710037-01    | 5               |
| Euro OTC                | Thymol          | 1808014-01    | 3               |
| Euro OTC                | Thymol          | 20151012-1    | 1               |
| Euro/ Phönix            | Thymol          | 1510004-02    | 1               |
| Euro/Phönix             | Thymol          | 180801401     | 1               |
| Fagron                  | Thymol          | 12B06-N11     | 1               |
| Fagron                  | Thymol          | 12E30-N11     | 1               |
| Fagron                  | Thymol          | 12H29-N02     | 2               |
| Fagron                  | Thymol          | 12K01-N02     | 2               |
| Fagron                  | Thymol          | 12M29-N02     | 1               |
| Fagron                  | Thymol          | 713575        | 1               |
| Fagron                  | Thymol          | 8G23-N09      | 2               |
| Frey+Lau GmbH/Phönix    | Thymol          | 1312022-01    | 1               |
| Gehe Kassel             | Thymol          | 1312022-01    | 1               |
| gehe                    | Thymol          | 1808014-01    | 1               |
| Gehe                    | Thymol          | 19243701      | 1               |
| gehe                    | Thymol          | 20003672003   | 1               |
| gehe                    | Thymol          | 5112139       | 1               |
| L12                     | Thymol          | 15172002      | 1               |
| L30                     | Thymol          | 1510004-03    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz | Charge      | Spektren |
|--------------------|----------|-------------|----------|
| Noweda             | Thymol   | 12k01-no2   | 1        |
| Noweda             | Thymol   | 16144105    | 1        |
| Noweda             | Thymol   | 20003750007 | 2        |
| PHOENIX 26.03.2014 | Thymol   | 14025802    | 2        |
| Phoenix            | Thymol   | 19034205    | 1        |
| Phoenix            | Thymol   | 20001482003 | 1        |
| Phönix             | Thymol   | 11358610    | 1        |
| Phönix             | Thymol   | 1510004-01  | 1        |
| Phönix             | Thymol   | 20001482003 | 1        |
| Sanacorp           | Thymol   | 1135816     | 1        |
| Sanacorp           | Thymol   | 9E14-N16    | 1        |
| xxxxx              | Thymol   |             | 1        |
| xxxxx              | Thymol   | RT1211      | 1        |

- 221 933 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 229 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 420             | 0              | 148 711         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 330             | 0              | 173 913         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 229             | 0              | 221 933         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,1818 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 97,3799 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21469     | 23837              | 13,83                     | 122,63                          |
| 21639     | 23837              | 10,80                     | 122,17                          |
| 21943     | 21943              | 0,00                      | 127,43                          |
| 23160     | 23837              | 17,41                     | 122,03                          |
| 23499     | 23837              | 7,31                      | 123,94                          |
| 23837     | 23837              | 0,00                      | 122,91                          |
| 25650     | 25650              | 0,00                      | 122,06                          |
| 26840     | 26840              | 0,00                      | 117,65                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tobramycinsulfat</b>                                         |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20951-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas; Tobramycinum sulfuricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tobramycinsulfat        | 13    | 4     | 19    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Erythromycinstolat | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Gentamicinsulfat   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Neomycinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tobramycin         | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Neomycinsulfat             | 42,57                  | 34,50                          |
| Polymyxin-B-sulfat         | 52,30                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | >50                    | 69,18                          |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 84,14                          |
| Zinkgluconat               | >50                    | 86,62                          |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 125,60                         |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 134,68                         |
| Carbomere                  | >50                    | 138,06                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 480,05                         |
| Finasterid                 | >50                    | 1402,60                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz         | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Tobramycinsulfat | AP15061047002T   | 22393     | 40       | 1608462    |
| Audor Pharma | Tobramycinsulfat | AP15061047002T   | 23502     | 40       | 20160322   |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 1301011-02       | 21624     | 60       | 1508071    |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 1505015-01       | 21832     | 60       | 8963       |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 1510035-01       | 22240     | 60       | 9202       |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 1510035          | 22252     | 60       | 20151208*  |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 1807045          | 24321     | 40       | 20180917*  |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 2001010          | 25100     | 40       | 20200113*  |
| Euro OTC     | Tobramycinsulfat | 2202013          | 26045     | 40       | 20220324*  |
| Fagron       | Tobramycinsulfat | 12G03-N03        | 20951     | 40       | 1404541    |
| Fagron       | Tobramycinsulfat | 15I17-B04-315697 | 22359     | 45       | 20150928   |
| Fagron       | Tobramycinsulfat | 16B05-B03-336397 | 23515     | 40       | 1801385    |
| Fagron       | Tobramycinsulfat | 20H13-F05-373631 | 25506     | 40       | 2105375    |
| Fagron       | Tobramycinsulfat | 20F18-F05-376114 | 25507     | 40       | 2105376    |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 148 486 Spektren aus insgesamt 2736 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz         | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Tobramycinsulfat | 1710029          | 23870                | 40       |
| Euro OTC  | Tobramycinsulfat | 1910008          | 25085                | 40       |
| Euro OTC  | Tobramycinsulfat | 2211003          | 26569                | 40       |
| Fagron    | Tobramycinsulfat | 20A14-F02-368920 | 25184                | 40       |
| Euro OTC  | Tobramycinsulfat | 2202013          | 26045SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Tobramycinsulfat | 2211003          | 26569SI              | 20       |

- 174053 Spektren aus insgesamt 3462 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 33 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 22 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz         | Charge           | Spektren |
|--------------------|------------------|------------------|----------|
|                    | Tobramycinsulfat | 22E06-B02-224488 | 2        |
|                    | Tobramycinsulfat | B02-2283406      | 1        |
| EuRho/VDL01        | Tobramycinsulfat | 1710029-01       | 1        |
| Euro OCT/Noweda    | Tobramycinsulfat | 1510035-01       | 1        |
| Euro OTC           | Tobramycinsulfat | 1505015-01       | 1        |
| Euro OTC           | Tobramycinsulfat | 15I17-B04-315697 | 1        |
| Euro OTC           | Tobramycinsulfat | 1807045-01       | 3        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 13H09-N09        | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 15/17-B04-315697 | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 16b-03-319433    | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 16B05-B03        | 4        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 16B05-B03-317988 | 2        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 16B05-B03-319433 | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 16B05-B03-330974 | 2        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 17E05-B03-338122 | 2        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 17J12-B04-341324 | 2        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 20A14-F02-368920 | 2        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 20H13-F05-373633 | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 21A04-F02        | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 21H30-B02-213664 | 1        |
| Fagron             | Tobramycinsulfat | 21H30-B02-213666 | 1        |
| PHOENIX 31.01.2014 | Tobramycinsulfat | 1202006-01       | 1        |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



- 222 129 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 286 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tobramycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 645             | 0              | 148 486         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 171             | 19             | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 32              | 1              | 222 129         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0698 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 90,0000 % (> 88,4211 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 96,9697 % (> 87,8788 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20951     | 20951              | 0,00                      | 112,03                          |
| 21624     | 21624              | 0,00                      | 95,60                           |
| 21832     | 21832              | 0,00                      | 89,64                           |
| 22240     | 22240              | 0,00                      | 121,91                          |
| 22252     | 22252              | 0,00                      | 89,58                           |
| 22359     | 23515              | 19,84                     | 102,20                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22393     | 22393                  | 0,00                         | 55,54                              |
| 23502     | 25100                  | 15,74                        | 69,84                              |
| 23515     | 23515                  | 0,00                         | 99,16                              |
| 24321     | 24321                  | 0,00                         | 70,24                              |
| 25100     | 25100                  | 0,00                         | 84,35                              |
| 25506     | 25506                  | 0,00                         | 174,05                             |
| 25507     | 25507                  | 0,00                         | 163,99                             |
| 26045     | 26045                  | 0,00                         | 105,19                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tosylchloramid-Natrium</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20133-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Chloramin-T; Chloraminum; Tosylchloramidum natricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tosylchloramid-Natrium  | 4     | 2     | 35    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Saccharin-Natrium | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat                       | 67,30                  | —                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Riboflavin                               | >50                    | 26,56                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | >50                    | 53,82                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 61,46                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 67,67                          |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 67,84                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 71,03                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 90,29                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 105,98                         |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 123,13                         |
| Nystatin                                 | >50                    | 124,05                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 134,46                         |
| Triamcinolon                             | >50                    | 142,84                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 152,94                         |
| Estriol                                  | >50                    | 156,85                         |
| SyrSpend <sup>®</sup> SF pH4 neo         | >50                    | 171,88                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 179,00                         |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 181,35                         |
| Selenhefe                                | >50                    | 199,01                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 203,48                         |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxalsäure                                | >50                    | 207,70                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 212,93                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 224,40                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 275,09                         |
| Fructose                                 | >50                    | 312,69                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 358,57                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 362,74                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 378,07                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 383,62                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 427,22                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13103201 | 20864     | 40       | 20130424   |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13361602 | 21115     | 40       | 1407634    |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 16236603 | 23562     | 40       | 20160819   |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 172265   | 24238     | 40       | 20170906*  |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2745 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13361606 | 21480     | 60       |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 162366   | 22773     | 40       |

- 174 143 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 92 Spektren von 57 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge    | Spektren |
|-----------|------------------------|-----------|----------|
| Anzag     | Tosylchloramid-Natrium | 12H09-N01 | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 11116708  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 12277005  | 3        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 12323605  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 12323606  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 12323607  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 12323609  | 2        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 1310206   | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13103206  | 8        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13103207  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13103210  | 2        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13361606  | 4        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 13361607  | 6        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 14183504  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 14183509  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 15039603  | 4        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 15183905  | 1        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 15370501  | 5        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 15370505  | 2        |
| Caelo     | Tosylchloramid-Natrium | 16236603  | 11       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-------------------------|------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 16236603/1180117 | 1        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 16236607         | 6        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 16236611         | 3        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 17061503         | 3        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 17061511         | 1        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 17226502         | 2        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 17226503         | 4        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 71051187         | 2        |
| Caelo                   | Tosylchloramid-Natrium | 72215377         | 2        |
| Caeolo                  | Tosylchloramid-Natrium | 16236607         | 1        |
| EuRho                   | Tosylchloramid-Natrium | 133610607        | 1        |
| Fagron                  | Tosylchloramid-Natrium | 11L08-N04        | 1        |
| Fagron                  | Tosylchloramid-Natrium | 14B27-B03-291967 | 1        |
| Fagron                  | Tosylchloramid-Natrium | 14L12-B01-301915 | 1        |
| Hydra International Ltd | Tosylchloramid-Natrium | 91020132         | 1        |
| L10                     | Tosylchloramid-Natrium | 16236607         | 2        |
| Lysiform                | Tosylchloramid-Natrium | K-09-2019        | 1        |
| Sanacorp                | Tosylchloramid-Natrium | 12H09-N01        | 1        |
| Taoasis                 | Tosylchloramid-Natrium | 1623607          | 1        |

- 222 070 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 273 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tosylchloramid-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 100             | 0              | 174 143         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 92              | 0              | 222 070         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 93,4783 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20864     | 21115              | 21,14                     | 151,97                          |
| 21115     | 21115              | 0,00                      | 144,08                          |
| 23562     | 21115              | 16,91                     | 150,14                          |
| 24238     | 24238              | 0,00                      | 151,08                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Tranexamsäure                                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20397-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tranexamsäure           | 8     | 4     | 42    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|               | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------|--------------------------------------------------------|
| Citronensäure | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------|------------------------|--------------------------------|
| Ofloxacin | 90,56                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz      | Charge       | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|---------------|--------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1508016MT | 23504     | 40       | 20170224   |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1803027MT | 24708     | 40       | 20180430   |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2002005      | 25078     | 40       | 20200219*  |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2001034      | 25099     | 40       | 20200218*  |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2304017      | 26652     | 40       | 20230508*  |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2304017      | 26652SI   | 20       | 20230508*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------|-------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Tranexamsäure | 14C21-B08-292225  | 21654     | 60       | AR-17-FG-016394-01 |
| Fagron    | Tranexamsäure | 14L15-B06-3000036 | 21727     | 60       | AR-15-FG-008937-02 |
| Fagron    | Tranexamsäure | 20H24-F02-373687  | 25586     | 40       | 20200923           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Tranexamsäure | 2006030          | 25247     | 40       |
| Euro OTC  | Tranexamsäure | 2203031          | 26098     | 40       |
| Fagron    | Tranexamsäure | 16E31-B07-331591 | 23503     | 50       |
| Fagron    | Tranexamsäure | 21B05-F03-377271 | 25745     | 50       |
| Euro OTC  | Tranexamsäure | 2203031          | 2609851   | 20       |
| Fagron    | Tranexamsäure | 16E31-B07-331591 | 23505     | 40       |

- 174 003 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 90 Spektren von 64 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant    | Substanz      | Charge           | Spektren |
|--------------|---------------|------------------|----------|
|              | Tranexamsäure | 21B05-F03-377271 | 1        |
|              | Tranexamsäure | 2304017-01       | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | 1508016MT        | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1508016MT     | 4        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1611013MT     | 4        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX17112011MT    | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1712011MT     | 8        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | ApX1803027MT     | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | APX1803027MT     | 5        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | X1611013M        | 2        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | X1706014M        | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | X1712011M        | 1        |
| Audor Pharma | Tranexamsäure | X1803027M        | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | 15J29-B04        | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | 16E31-B07-331591 | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | 18/25-B05-354991 | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | 18A17-B05-345037 | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | 2006030-02       | 1        |
| Caelo        | Tranexamsäure | APX1712011MT     | 1        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure |                  | 1        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2002005-01       | 1        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2006030-01       | 9        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2006030-02       | 1        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | 2203031-01       | 1        |
| Euro OTC     | Tranexamsäure | TXAA200005       | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 1197-18-8        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 12D11-N02        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 13D08-N24        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 13D08-N240002/40 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 13D08-N24        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 13G24-N21        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 13K08-B04-287966 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 15J29-B04        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 15J29-B04-312372 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 16B03-B02-319617 | 2        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 16J29-B04-312372 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18A17-B05-345037 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18A17-B05-345038 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18F20-B01        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18F20-B01-351691 | 3        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18F20-B01-351693 | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18J25-B05        | 1        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 18J25-B05-354991 | 4        |
| Fagron       | Tranexamsäure | 20H24-F02        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz      | Charge            | Spektren |
|-----------|---------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Tranexamsäure | 20H24F02373687    | 1        |
| Fagron    | Tranexamsäure | 20H24-F02-373687  | 2        |
| Fagron    | Tranexamsäure | 21B05-F03-377271  | 2        |
| Fagron    | Tranexamsäure | 5041804           | 1        |
| Fagron    | Tranexamsäure | F02-3736807       | 1        |
| Fagron    | Tranexamsäure | X1712011M         | 1        |
| Fagron    | Tranexamsäure | X19D25-B01-361249 | 1        |
| Fagron    | Tranexamsäure | X2012306M         | 1        |
| Noweda    | Tranexamsäure | 18a17-b05-345037  | 1        |
| Sanacorp  | Tranexamsäure | 16E31-B07-331591  | 1        |
| Sanacorp  | Tranexamsäure | 2002005-02        | 1        |
| Sanacorp  | Tranexamsäure | 2006030-01        | 1        |

- 222 072 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 261 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tranexamsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 240             | 0              | 174 003         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 90              | 0              | 222 072         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängige

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21654     | 21654              | 0,00                      | 120,25                          |
| 21727     | 21727              | 0,00                      | 113,54                          |
| 23504     | 25099              | 4,09                      | 112,70                          |
| 24708     | 25099              | 4,28                      | 118,36                          |
| 25078     | 25078              | 0,00                      | 110,67                          |
| 25099     | 25099              | 0,00                      | 115,80                          |
| 25586     | 25078              | 9,31                      | 120,50                          |
| 26652     | 26652              | 0,00                      | 120,27                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tretinoin</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20474-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tretinoin; Tretinoinum; Vitamin-A-Säure

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tretinoin               | 6     | 16    | 322   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Mepivacainhydrochlorid | 68,67                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Tretinoin | 15028403         | 21757     | 60       | 1507086    |
| Caelo     | Tretinoin | 15028403         | 21757SI   | 60       | 1507086    |
| Caelo     | Tretinoin | 15239503         | 21878     | 60       | 20150717   |
| Caelo     | Tretinoin | 15239503         | 21878SI   | 60       | 20150717   |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1402007-02       | 21747     | 60       | 1507085    |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1402007-02       | 21747SI   | 60       | 1507085    |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1510007          | 21940     | 60       | 20151102*  |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1510007          | 21940SI   | 60       | 20151102*  |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1604059          | 22574     | 40       | 20160603*  |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-317884 | 22936     | 40       | 20150619   |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-317884 | 22936SI   | 40       | 20150619   |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 531 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1300 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Tretinoin | 162915           | 22779                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 162171           | 22780                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 172731           | 23680                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 173057           | 23843                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 181673           | 24251                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 181674           | 24258                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1612010          | 22911                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1804005          | 24061                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1901001          | 24456                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1907014          | 24855                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2004014          | 25283                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2106017          | 25779                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2205021          | 26228                | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2303017          | 26655                | 40       |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-358547 | 24824                | 40       |
| Fagron    | Tretinoin | 22F28-B05-221065 | 26606                | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 162915           | 22779SI              | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 162171           | 22780SI              | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 172731           | 23680SI              | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 173057           | 23843SI              | 40       |
| Caelo     | Tretinoin | 181673           | 24251SI              | 20       |
| Caelo     | Tretinoin | 181674           | 24258SI              | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1604059          | 22574SI <sup>†</sup> | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1612010          | 22911SI              | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1804005          | 24061SI              | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Tretinoin | 1901001          | 24456SI   | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 1907014          | 24855SI   | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2004014          | 25283SI   | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2106017          | 25779SI   | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2205021          | 26228SI   | 40       |
| Euro OTC  | Tretinoin | 2303017          | 26655SI   | 40       |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-358547 | 24824SI   | 40       |
| Fagron    | Tretinoin | 22F28-B05-221065 | 26606SI   | 40       |

- 172 943 Spektren aus insgesamt 3450 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1560 Spektren von 683 *Apo-Ident*-Kunden aus 329 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 321 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant           | Substanz  | Charge         | Spektren |
|---------------------|-----------|----------------|----------|
|                     | Tretinoin | 2004014-02     | 1        |
|                     | Tretinoin | 2100421009     | 1        |
|                     | Tretinoin | 2106017-02     | 4        |
|                     | Tretinoin | 2205021-01     | 4        |
|                     | Tretinoin | 2205021-02     | 4        |
|                     | Tretinoin | 2205321-02     | 1        |
|                     | Tretinoin | 2303017-01     | 6        |
| AHD                 | Tretinoin | 16070002       | 1        |
| AHD                 | Tretinoin | 1901001-01     | 1        |
| AHD                 | Tretinoin | 1907014-02     | 1        |
| Alliance Healthcare | Tretinoin | 20000490002    | 1        |
| Allianz Healthcare  | Tretinoin | 1907014-01     | 1        |
| Anzag/Henry Lamotte | Tretinoin | 15078303       | 1        |
| Anzag               | Tretinoin | 14L24B01303157 | 1        |
| Anzag               | Tretinoin | 15078305       | 1        |
| Apo Ident/ Noweda   | Tretinoin | 1804005-01     | 1        |
| apo-ident           | Tretinoin | 1804005-01     | 1        |
| Apo-ident           | Tretinoin | 2004014-01     | 1        |
| apomix              | Tretinoin | 8806694        | 1        |
| BASF / Phönix       | Tretinoin | 1604059-02     | 1        |
| BASF/Phönix         | Tretinoin | 1304028-02     | 2        |
| BASF                | Tretinoin | 1402007-03     | 1        |
| Bombastus           | Tretinoin | 1402007-03     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
| Caelo     | Tretinoin |                  | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 10003050032      | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1109014-02       | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 11225504         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 11225506         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 11225511         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 11284703         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12023302         | 9        |
| Caelo     | Tretinoin | 12023303         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12023309         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12102902         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12102903         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12102904         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320201         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320203         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320204         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320205         | 5        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320207         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320209         | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320301         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12320303         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12367101         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12367103         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 12367104         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12959AX20        | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12D05-N08        | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 12I06-N01        | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1304028-02       | 3        |
| Caelo     | Tretinoin | 131950002        | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 13195002         | 14       |
| Caelo     | Tretinoin | 13195003         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 13195008         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 13278101         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 13278102         | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 13278104         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 13278105         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 13308003         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 13308004         | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 13B05-B02-287360 | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 14040504         | 5        |
| Caelo     | Tretinoin | 14040507         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 14093502         | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 14093503         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1411016-01       | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 14252702         | 5        |
| Caelo     | Tretinoin | 14252706         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 14252710         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 14252801         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1452802          | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 14L24-B01-303157 | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078301         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078302         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078303         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078305         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078307         | 3        |
| Caelo     | Tretinoin | 15078308         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 151000701        | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1510007-02       | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 1517E-02563      | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 15239501         | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Tretinoin | 15239502           | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 15239503           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 15437301           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 15437303           | 14       |
| Caelo     | Tretinoin | 15F01-B06-308856   | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 15H31-B01          | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 160405901          | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1604059-02         | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16070001           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16070002           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 16070003           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1612010-01         | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 1612010-02         | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 16217107           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16217108           | 3        |
| Caelo     | Tretinoin | 16217112           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 16217120           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16217122           | 3        |
| Caelo     | Tretinoin | 16291502           | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 16291503           | 8        |
| Caelo     | Tretinoin | 16F14-B04          | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16F14-B04-324636   | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16F14-B04-326181   | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 16K03-806328-388   | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17106101           | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 17106102           | 15       |
| Caelo     | Tretinoin | 171061025343       | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17106103           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1723102            | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17273102           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17273103           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 172773102          | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305701           | 10       |
| Caelo     | Tretinoin | 17305702           | 7        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305704           | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305705           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305707           | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 173057075597       | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305708           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305709           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305710           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 17305711           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357001           | 11       |
| Caelo     | Tretinoin | 17357002           | 7        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357004           | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357005           | 2        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357007           | 7        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357008           | 4        |
| Caelo     | Tretinoin | 17357009           | 5        |
| Caelo     | Tretinoin | 1735707            | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17K01-B05-0005     | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 17K01-B05-345784   | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 1804005-01         | 9        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167301           | 3        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167301P-190314-2 | 1        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167302           | 9        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167307           | 5        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167309           | 22       |
| Caelo     | Tretinoin | 18167401           | 6        |
| Caelo     | Tretinoin | 18167402           | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz  | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------|------------------|----------|
| Caelo                    | Tretinoin | 18167403         | 2        |
| Caelo                    | Tretinoin | 18167405         | 2        |
| Caelo                    | Tretinoin | 18167407         | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 18167408         | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 18167409         | 3        |
| Caelo                    | Tretinoin | 18167410         | 3        |
| Caelo                    | Tretinoin | 1901001-01       | 4        |
| Caelo                    | Tretinoin | 1903084002       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 190500003        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19050001         | 13       |
| Caelo                    | Tretinoin | 19050003         | 18       |
| Caelo                    | Tretinoin | 1907014-01       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 1907014-02       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 191001-01        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19185802         | 5        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19185803         | 3        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19185805         | 12       |
| Caelo                    | Tretinoin | 19185808         | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 192571001        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 192571002        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 192571003        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 192571005        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19257102         | 6        |
| Caelo                    | Tretinoin | 19257103         | 6        |
| Caelo                    | Tretinoin | 193084002        | 12       |
| Caelo                    | Tretinoin | 193084003        | 11       |
| Caelo                    | Tretinoin | 20000490001      | 5        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20000490002      | 8        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20000490005      | 5        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20001881004      | 7        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20004135001      | 7        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20004135002      | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 2004014-0        | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 2004014-01       | 2        |
| Caelo                    | Tretinoin | 2004014-02       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20120601         | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 20A28-F01-368810 | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21000305002      | 8        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21000305003      | 9        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21000703001      | 6        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21000703002      | 4        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21000703004      | 3        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21004211002      | 5        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21004211003      | 10       |
| Caelo                    | Tretinoin | 21004211005      | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 21004211007      | 2        |
| Caelo                    | Tretinoin | 2100421107       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 2205021-01       | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 3041302          | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 5012I-02563      | 1        |
| Caelo                    | Tretinoin | 711212563        | 1        |
| Caeol/Noweda             | Tretinoin | 15437303         | 1        |
| Caesar & Loretz /Gehe    | Tretinoin | 193084003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Tretinoin | 12023302         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Tretinoin | 21004211005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Tretinoin | 193084003        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Tretinoin | 19050001         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Tretinoin | 20000490005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Tretinoin | 19257103         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD | Tretinoin | 20000490002      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge      | Spektren |
|---------------------------|-----------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Tretinoin | 21000305002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 19185802    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 20000490001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 21000305002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 193084002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 19257103    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 193084002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/gehe | Tretinoin | 19257102    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Tretinoin | 21000305003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 21000703002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 19185803    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 193084002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 21000302002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 21000305002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sana | Tretinoin | 193084003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 21004211006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 22002262001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Tretinoin | 193084002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 11225515    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 12320211    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 18167302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 18167309    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 18167401    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 18167408    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 18167410    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19050001    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19050003    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19185801    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19185802    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19185803    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19185805    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 192571001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19257102    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 19257103    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 193084002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 193084003   | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 20000490001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 20000490002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 20000490005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 20001881004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 20001881005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21000305001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21000305002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21000305003 | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21000703001 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21000703004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21004211002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21004211003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21004211005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Tretinoin | 21004211009 | 1        |
| Cealo/Phoenix             | Tretinoin | 19050003    | 1        |
| cealo                     | Tretinoin | 13195002    | 1        |
| Celo/Kehr                 | Tretinoin | 16217122    | 1        |
| Celo                      | Tretinoin | 15437303    | 1        |
| Eu Rho                    | Tretinoin | 1612010-02  | 1        |
| Eur Rho                   | Tretinoin | 200401402   | 1        |
| EuRho / AHD               | Tretinoin | 2106017-02  | 1        |
| EuRho / Phoenix           | Tretinoin | 2205021-01  | 1        |
| EuRho- Phoenix            | Tretinoin | 2106017-01  | 1        |
| EURho/ Noweda             | Tretinoin | 1901001-01  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz  | Charge      | Spektren |
|------------------------|-----------|-------------|----------|
| EuRho/ Fiebig          | Tretinoin | 2004014-01  | 1        |
| EuRho/ NOWEDA          | Tretinoin | 1804005-01  | 2        |
| EuRho/ Noweda          | Tretinoin | 1907014-02  | 1        |
| Eurho/Noweda           | Tretinoin | 2004014-02  | 1        |
| EURho/Phoenix          | Tretinoin | 1907014-01  | 1        |
| Eurho/Phönix           | Tretinoin | 2205021     | 1        |
| EuRho/Sanacorp         | Tretinoin | 130402802   | 1        |
| EuRho/Sanacorp         | Tretinoin | 210601703   | 1        |
| EuRho/Spangro          | Tretinoin | 1901001-01  | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 151007-01   | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 1804005-01  | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 19042068    | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 1907014-01  | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 190701402   | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 1907014-02  | 1        |
| EuRho                  | Tretinoin | 2004014-02  | 4        |
| EuRho                  | Tretinoin | 2205021-01  | 1        |
| Eurimpharm             | Tretinoin | 1411016-01  | 1        |
| Euro OCT Pharma/Fiebig | Tretinoin | 1604059-01  | 2        |
| Euro OT/ Gehe          | Tretinoin | 1901001-01  | 2        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1008021-02  | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 10429AX21   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1109014-02  | 2        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 12059AX20   | 2        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 12959AX20   | 3        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 130102802   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1304028-01  | 7        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 130402802   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1304028-02  | 4        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 13041028-01 | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 140007-02   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 14020007-01 | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1402007     | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 140200701   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1402007-01  | 5        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1402007-02  | 9        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 140200703   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1402007-03  | 3        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 14101602    | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1411016-01  | 11       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 141101602   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1411016-02  | 12       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 141107602   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 151000      | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1510007-01  | 13       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 151000702   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1510007-02  | 17       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 16004059-02 | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 160405901   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1604059-01  | 23       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 160405902   | 2        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1604059-02  | 21       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 16052905    | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 161201001   | 2        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1612010-01  | 30       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 1612010-02  | 15       |
| Euro OTC               | Tretinoin | 161210-01   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 162010-02   | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 16217108    | 1        |
| Euro OTC               | Tretinoin | 165070002   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------|-----------|------------------|----------|
| Euro OTC            | Tretinoin | 17273103         | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 17357001         | 2        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 17Ko1-Bo5-345784 | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 180400501        | 4        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1804005-01       | 49       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1804008-01       | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 18062082         | 2        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 18167302         | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 18167405         | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 184005-01        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 18432003         | 3        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 18J30-B02-359836 | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190100-01        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190100101        | 2        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1901001-01       | 44       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190100102        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1901001-02       | 20       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 19042068         | 3        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 19042092         | 3        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1907014          | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190701401        | 4        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1907014-01       | 21       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190701402        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 1907014-02       | 42       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 190714-02        | 2        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2001014-01       | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2001014-02       | 2        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2004014          | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2004014-01       | 42       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2004014-02       | 37       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 20332110         | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2105017-01       | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2106017          | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 210601701        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2106017-01       | 15       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2106017-02       | 18       |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2106017-03       | 7        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 2205021-01       | 8        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 30042014A        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 5219Q-02563      | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 67(1804005-01)   | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 819081-16        | 1        |
| Euro OTC            | Tretinoin | 99999999         | 1        |
| Euro/Gehe           | Tretinoin | 1604059-01       | 1        |
| Euro/Noweda         | Tretinoin | 1612010-01       | 1        |
| Euro/Phoenix        | Tretinoin | 1901001-01       | 2        |
| Euro/Phoenix        | Tretinoin | 1907014-01       | 1        |
| Euro/Phönix         | Tretinoin | 18J30B02359836   | 1        |
| Euro/Phönix         | Tretinoin | 1907014-01       | 1        |
| Euro/Sanacorp       | Tretinoin | 1604059-02       | 1        |
| Euro                | Tretinoin | 14111016-01      | 1        |
| Euroo/Phönix        | Tretinoin | 210601703        | 1        |
| EuroPharm/ Sanacorp | Tretinoin | 1804005-01       | 1        |
| Fagron              | Tretinoin | 11K29-N01        | 1        |
| Fagron              | Tretinoin | 12I06-N01        | 2        |
| Fagron              | Tretinoin | 12I06-N01        | 1        |
| Fagron              | Tretinoin | 13B05-B02-287360 | 4        |
| Fagron              | Tretinoin | 13B05-B02-287361 | 2        |
| Fagron              | Tretinoin | 13C11-N06        | 2        |
| Fagron              | Tretinoin | 13D30N14         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|----------|
| Fagron    | Tretinoin | 13D30-N14            | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 13D30-N14-3365319091 | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14009-804            | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14040504             | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14093505             | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 1410001594           | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 1411016-01           | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 1440104              | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14D09-B04            | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14D09-B04-293224     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14D09-B04-293225     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14D09-B04-293594     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14D09-B04-295551     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14L24-B01            | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14L24-B01-303152     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 14L24-B01-303157     | 4        |
| Fagron    | Tretinoin | 1510007-01           | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 1510007-02           | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-308722     | 7        |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-308856     | 4        |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-313216     | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-315491     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 15F01-B06-317884     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 1604059-01           | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16052905             | 4        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14-B04            | 3        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14-B04-324636     | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 16f14-b04-325560     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14B04325560       | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14-B04-325560     | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F-14-B04-325560    | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14-B04-325567     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14-B04-326181     | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 16F14B04325560       | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 16K03-B06            | 3        |
| Fagron    | Tretinoin | 16K03-B06-328388     | 5        |
| Fagron    | Tretinoin | 170706TTRER-20151004 | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 17273102             | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 17357007             | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05            | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-341936     | 8        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-341941     | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-345784     | 4        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-347435     | 3        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-347436     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01B05349946       | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 17K01-B05-349946     | 4        |
| Fagron    | Tretinoin | 18167404             | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18A10-B03-344364     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02            | 2        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02_359836     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18j30B02358540       | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-358540     | 3        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-358546     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-358547     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-359836     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-362110     | 5        |
| Fagron    | Tretinoin | 18J30-B02-362120     | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 19K07-06-366648      | 1        |
| Fagron    | Tretinoin | 19K07-F06            | 4        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Fagron                  | Tretinoin       | 19K07-F06-366648 | 12              |
| Fagron                  | Tretinoin       | 20000490002      | 2               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 20120601         | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 20A28-F01-368810 | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 20A28-F01-368813 | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 21E17-F03-378623 | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 21G10-B08        | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 21G10-B08-213327 | 2               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 22080001         | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 231115T          | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | 6366648          | 1               |
| Fagron                  | Tretinoin       | F01-3688100      | 2               |
| Fagron                  | Tretinoin       | TRER-20180703    | 2               |
| Fargon                  | Tretinoin       | 16K03-B06-328388 | 1               |
| Fargron/ Sanacorp       | Tretinoin       | 17k01-b05-341936 | 1               |
| Fargron                 | Tretinoin       | 1402007-01       | 1               |
| Fargron                 | Tretinoin       | 14D09-B04-293225 | 1               |
| FEJ                     | Tretinoin       | 15F01-B06-308856 | 1               |
| Fiebig                  | Tretinoin       | 1612010-01       | 1               |
| Gatt-Koller             | Tretinoin       | 1702180          | 1               |
| Gatt-Koller             | Tretinoin       | 1804193          | 1               |
| Gatt-Koller             | Tretinoin       | 606210909        | 1               |
| Gehe am 11.10.2017      | Tretinoin       | 17106102         | 1               |
| Gehe amax               | Tretinoin       | 1604059-02       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 15078307         | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1510007-01       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 15437303         | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1604059-02       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1612010-01       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1901001-01       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1901001-02       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 19050001         | 1               |
| GEHE                    | Tretinoin       | 19050001         | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1907014-01       | 2               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 1907014-02       | 1               |
| Gehe                    | Tretinoin       | 2106017-01       | 1               |
| Gehe-Eurho 22.11.2017   | Tretinoin       | 2171127Ma7       | 1               |
| Geibo                   | Tretinoin       | 17K01-B05-341936 | 1               |
| JENNE                   | Tretinoin       | 17K01-B05-341941 | 1               |
| Jenne                   | Tretinoin       | 1901001-01       | 1               |
| Kehr                    | Tretinoin       | 1604059-01       | 1               |
| Krieger am 17.08.2018   | Tretinoin       | 17K01-B05-345784 | 1               |
| Krieger                 | Tretinoin       | 1612010-02       | 2               |
| Krieger                 | Tretinoin       | 2205021-02       | 1               |
| L10                     | Tretinoin       | 1612010-01       | 2               |
| Nachprüfung             | Tretinoin       |                  | 1               |
| Nachprüfung             | Tretinoin       | 2605001-01       | 1               |
| Noweda/EuRho 06.05.2... | Tretinoin       | 2004014-01       | 1               |
| Noweda/EuRho            | Tretinoin       | 2106017-02       | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 12023302         | 2               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 13D30-N14        | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 15078307         | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 15F01-B06-315491 | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 17305701         | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 1804005-01       | 3               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 18167402         | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 19257103         | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 200401402        | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 2004014-02       | 1               |
| Noweda                  | Tretinoin       | 2205021-02       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Phoenix                   | Tretinoin | 12367103         | 1        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 15F01-B06-317884 | 1        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 190701402        | 1        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 19K07-F06-366648 | 1        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 200401401        | 3        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 2004014-01       | 3        |
| Phoenix                   | Tretinoin | 2106017-03       | 1        |
| Phönix WE:04.01.18 ...    | Tretinoin | 17273102         | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 1109014-02       | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 1402007-02       | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 14D09-B04        | 2        |
| Phönix                    | Tretinoin | 14D09-B04-293224 | 1        |
| phönix                    | Tretinoin | 1612010-01       | 1        |
| phönix                    | Tretinoin | 17273102         | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 17k01-b05-349946 | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 18167302         | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 1901001-01       | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 200831409        | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 200931709        | 1        |
| Phönix                    | Tretinoin | 3144             | 1        |
| Sana                      | Tretinoin | 21G10-B08-213327 | 1        |
| Sanacorp/EuRho            | Tretinoin | 1604059-02       | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 12/06-N01        | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 12320302         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 13308004         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 1411016-01       | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 1411016-02       | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 14L24-B01        | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 16217122         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 17357001         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 1804005-01       | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 18167309         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 1907014-02       | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 19185805         | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 193084003        | 1        |
| Sanacorp                  | Tretinoin | 21000305001      | 1        |
| Siegfried Chemikalie...   | Tretinoin | 1804005          | 1        |
| Siegfried Pharamchikalien | Tretinoin | 2004014-01       | 1        |
| Siegfried Pharm. Che...   | Tretinoin | 17K01-B05-345784 | 1        |
| Siegfried Pharma / Gehe   | Tretinoin | 1907014-01       | 1        |
| Siegfried Pharma / Gehe   | Tretinoin | 1907014-02       | 1        |
| siegfried pharma che...   | Tretinoin | 2106017-01       | 1        |
| Siegfried PharmaChem...   | Tretinoin | 1907014-02       | 1        |
| Siegfried Pharmachem...   | Tretinoin | 2004014-01       | 1        |
| Siegfried Pharmachem...   | Tretinoin | 19042092         | 1        |
| Siegfried Pharmachem...   | Tretinoin | 2004014-01       | 1        |
| Siegfried Pharmachem...   | Tretinoin | 2004014-02       | 1        |
| Siegfried PharmaChem...   | Tretinoin | 18432003         | 1        |
| Siegfried PharmaChem...   | Tretinoin | 19042092         | 1        |
| Synthetisch/GEIBO         | Tretinoin | 2106017-03       | 1        |
| synthetisch               | Tretinoin | 2106017-02       | 1        |
| WE:Phönix 20.08.201...    | Tretinoin | 1510007-02       | 1        |
| WE:Phönix 02.11..201...   | Tretinoin | 1604059-01       | 1        |

- 220 602 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 986 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tretinoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 600             | 0              | 148 531         |
| Typ B | 0              | 1300            | 0              | 172 943         |
| Typ C | 0              | 1487            | 73             | 220 602         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,5385 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 95,3205 % (> 95,1282 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21747     | 21747              | 0,00                      | 129,28                          |
| 21757     | 21757              | 0,00                      | 106,47                          |
| 21878     | 21747              | 21,82                     | 121,61                          |
| 21940     | 21940              | 0,00                      | 123,69                          |
| 22574     | 22574              | 0,00                      | 113,16                          |
| 22936     | 21940              | 7,07                      | 117,35                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Triamcinolon</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20564-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Triamcinolon; Triamcinolonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Triamcinolon            | 9     | 3     | 53    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Dexamethason            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Triamcinolonacetonid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Triamcinolonhexacetonid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 03](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium               | 66,86                  | –                              |
| ⋮                                        | ⋮                      | ⋮                              |
| Cyanocobalamin                           | >50                    | 36,31                          |
| Polymyxin-B-sulfat                       | 66,89                  | 38,88                          |
| Bacitracin                               | >50                    | 43,15                          |
| Amphotericin B                           | >50                    | 50,85                          |
| Colistinsulfat                           | >50                    | 55,44                          |
| Riboflavin                               | >50                    | 56,97                          |
| Methylcobalamin                          | >50                    | 60,69                          |
| Calciumpantothenat                       | >50                    | 70,41                          |
| Nystatin                                 | >50                    | 85,88                          |
| Estradiol-Hemihydrat                     | >50                    | 89,66                          |
| Estriol                                  | >50                    | 95,51                          |
| Scopolaminhydrobromid                    | >50                    | 103,80                         |
| Tosylchloramid-Natrium                   | >50                    | 114,91                         |
| Gelatine, weiß                           | >50                    | 116,64                         |
| alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat | >50                    | 148,89                         |
| Calciumglycerophosphat                   | >50                    | 151,51                         |
| Natriumhyaluronat                        | >50                    | 178,08                         |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Substanz                                 | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Selenhefe                                | >50                    | 188,42                         |
| SyrSpend® SF pH4 neo                     | >50                    | 193,33                         |
| SyrSpend® SF Alka                        | >50                    | 205,90                         |
| Oxalsäure                                | >50                    | 227,08                         |
| Reisstärke                               | >50                    | 251,23                         |
| Carmellose-Natrium                       | >50                    | 255,25                         |
| Maisstärke                               | >50                    | 376,39                         |
| Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion | >50                    | 378,49                         |
| SyrSpend® SF pH4                         | >50                    | 387,40                         |
| Weizenstärke                             | >50                    | 449,11                         |
| Fructose                                 | >50                    | 474,50                         |
| Kartoffelstärke                          | >50                    | 511,44                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Triamcinolon | 15106905         | 22273     | 45       | 20150527           |
| Caelo     | Triamcinolon | 15106905         | 22605     | 40       | 20150527           |
| Caelo     | Triamcinolon | 20001706         | 25555     | 40       | 20200902*          |
| Caelo     | Triamcinolon | 20001706         | 25555SI   | 35       | 20200902*          |
| Fagron    | Triamcinolon | 12A03-N09        | 20730     | 40       | 20120117           |
| Fagron    | Triamcinolon | 12K07-N13        | 20936     | 80       | AR-15-FG-003373-01 |
| Fagron    | Triamcinolon | 14B13-B30-316101 | 22840     | 40       | 20140311           |
| Fagron    | Triamcinolon | 18A19-B05-351174 | 24182     | 40       | 1811263            |
| Fagron    | Triamcinolon | 18A19-B05-351174 | 24182SI   | 32       | 1811263            |
| Fagron    | Triamcinolon | 18E09-B04-353921 | 24446     | 40       | 1907730            |
| Fagron    | Triamcinolon | 18J01-B05-364078 | 24944     | 40       | 2004435            |
| Fagron    | Triamcinolon | 22A17-B05-216480 | 26140     | 40       | 20220421           |

### Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 512 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 148 619 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolon | 15106911         | 23508                | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 17G03-B04-343670 | 24097                | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 21H13-B19-215838 | 25938                | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 17G03-B04-343670 | 24097SI              | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 17G03-B04-343670 | 24107                | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 17G03-B04-343670 | 24107SI              | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 18E09-B04-353921 | 24446SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 18J01-B05-364078 | 24944SI <sup>†</sup> | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 21H13-B19-215838 | 25938SI              | 40       |
| Fagron    | Triamcinolon | 22A17-B05-216480 | 26140SI <sup>†</sup> | 40       |

- 173 843 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 78 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 56 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 53 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
|                         | Triamcinolon | 22J05-B05-227276 | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 12295207         | 3        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 12295210         | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 13J07-N08        | 2        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 14B13-B30-293474 | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 14B13-B30312868  | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 15106902         | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 15106912         | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 15106960         | 1        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 180921002        | 3        |
| Caelo                   | Triamcinolon | 18092104         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triamcinolon | 21001467001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolon | 21001467001      | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 11D28-N04        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 11G26-N04        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 12A03-N09        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 12D02-N14        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 12Do2-N14        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 12F01-N19        | 3        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 13C26-N04        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 13D30-N15        | 2        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 13J07-N08        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 14A14-B01        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 14B13-B30        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 14B13-B30-293473 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 14B13-B30-312868 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 14B13-B30-316102 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 15B13-B30-312868 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 16A13-B06        | 2        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 18A19-B05-352984 | 3        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 18E09-B04-355656 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 18J01-B05        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 18J01B05364080   | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 18J01-B05-364080 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 20k25-f03        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 20K25-F03        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 20K25-F03-376112 | 4        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 20K25-F03-377107 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 21I03-B01-216482 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 21I03-B01_216482 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | 21I03-B01-216482 | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | F03-3761102      | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | NT1484M          | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | NTL171102        | 1        |
| Fagron                  | Triamcinolon | NTL200702        | 1        |
| Fargon/Gehe             | Triamcinolon | B04-3539201      | 1        |
| Fargon/Gehe             | Triamcinolon | B05-3640708      | 1        |
| Fargon                  | Triamcinolon | 18J01-B05-364078 | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolon | 16F07-B01-331398 | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolon | NTL180603        | 1        |
| L12                     | Triamcinolon | 17359001         | 1        |
| Noweda 24.08.2015       | Triamcinolon | 14B13-B30-293474 | 1        |
| Noweda                  | Triamcinolon | 21/03-B01-216482 | 2        |
| Noweda                  | Triamcinolon | 22J05-B05-227276 | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolon | 18A19B05-352890  | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolon | NS0608M          | 1        |
| Sanacorp                | Triamcinolon | 100/AKD6         | 1        |
| Sanacorp                | Triamcinolon | 15106907         | 1        |
| Sanacorp                | Triamcinolon | 15106916         | 1        |
| Tianjin Tianyao Phar... | Triamcinolon | 18J01-B05-364080 | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz     | Charge           | Spektren |
|-------------------------|--------------|------------------|----------|
| Tianjin Tianyao Phar... | Triamcinolon | 21I03-B01-216482 | 1        |

- 222 084 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 253 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 512             | 0              | 148 619         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 384             | 16             | 173 843         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 74              | 4              | 222 084         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8281 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 96,0000 % (> 95,2500 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 94,8718 % (> 91,0256 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20730     | 20936              | 50,25                     | 151,77                          |
| 20936     | 20936              | 0,00                      | 186,08                          |
| 22273     | 25555              | 12,65                     | 186,49                          |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 22605            | 25555                          | 9,29                                 | 181,62                                     |
| 22840            | 25555                          | 12,49                                | 180,67                                     |
| 24182            | 24182                          | 0,00                                 | 113,59                                     |
| 24446            | 24446                          | 0,00                                 | 122,73                                     |
| 24944            | 24944                          | 0,00                                 | 104,38                                     |
| 25555            | 25555                          | 0,00                                 | 183,57                                     |
| 26140            | 24182                          | 42,69                                | 110,66                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Triamcinolonacetonid</b>                                     |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20765-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum; Triamcinolonum acetonatum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Triamcinolonacetonid    | 12    | 24    | 780   |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Budesonid               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Fluocinolonacetonid     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Triamcinolon            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Triamcinolonhexacetonid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen           |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                                | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium | 71,94                  | –                              |
| ⋮                                       | ⋮                      | ⋮                              |
| Fluocinolonacetonid                     | 73,23                  | 34,92                          |
| Prednisolon                             | >50                    | 61,12                          |
| Betamethason                            | >50                    | 63,08                          |
| Methylprednisolon                       | >50                    | 77,88                          |
| Tyrothricin                             | >50                    | 90,87                          |
| Dexamethason                            | >50                    | 96,52                          |
| Gramicidin                              | >50                    | 136,76                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.



## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 13256607         | 21061     | 100      | AR-15-FG-003755-01 |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 13379921         | 21587     | 60       | 1503634            |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630         | 25560     | 40       | 20200902*          |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630         | 25560SI   | 31       | 20200902*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1303001-02       | 20910     | 40       | 20130815           |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1211013-02       | 21072     | 30       | 20130417           |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1508008          | 21883     | 60       | 20150902*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1601021          | 22313     | 45       | 20160119*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1605010          | 22572     | 40       | 20160531*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1605010          | 22572SI   | 25       | 20160531*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1608005          | 22752     | 40       | 20160906*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 1608005          | 22752SI   | 22       | 20160906*          |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 2006002          | 25339     | 40       | 2011401            |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetonid | 2006002          | 25339SI   | 29       | 2011401            |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12E15-N03        | 20765     | 60       | 1412051            |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308572 | 21962     | 60       | 20150402           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 722 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 148 409 Spektren aus insgesamt 2737 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1679 Spektren von 50 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301505         | 20769                | 60       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 160945           | 22473                | 60       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 171206           | 23330                | 40       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 181002           | 24016                | 40       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 190619           | 24509                | 40       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 23002617         | 26965                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1612014          | 22978                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1703037          | 23393                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1706013          | 23557                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1710002          | 23694                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1801020          | 23883                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1805001-01       | 24191                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1810015          | 24333                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1903015          | 24629                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1907044          | 24842                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2001017          | 25115                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2002047          | 25117                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2006032          | 25456                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2012006          | 25526                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2109004          | 25832                | 50       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2208004          | 26261                | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2308018          | 26930                | 40       |
| Fagron    | Triamcinolonacetamid | 13C13-N20        | 21043                | 60       |
| Fagron    | Triamcinolonacetamid | 22A22-B02-221452 | 26131                | 40       |
| -----     |                      |                  |                      |          |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 160945           | 22473SI              | 40       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 171206           | 23330SI              | 20       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 171206           | 23343                | 40       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 171206           | 23343SI              | 20       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 181002           | 24016SI              | 20       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 190619           | 24509SI              | 20       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 23002617         | 26965SI              | 30       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1508008          | 21883SI <sup>†</sup> | 30       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1612014          | 22978SI              | 29       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1703037          | 23393SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1706013          | 23557SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1710002          | 23694SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1801020          | 23883SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1805001-01       | 24191SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1810015          | 24333SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1903015          | 24629SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 1907044          | 24842SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2001017          | 25115SI              | 40       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2002047          | 25117SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2006032          | 25456SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2012006          | 25526SI              | 20       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2109004          | 25832SI              | 30       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2208004          | 26261SI              | 30       |
| Euro OTC  | Triamcinolonacetamid | 2308018          | 26930SI              | 31       |
| Fagron    | Triamcinolonacetamid | 15C19-B06-308572 | 21962SI <sup>†</sup> | 19       |
| Fagron    | Triamcinolonacetamid | 22A22-B02-221452 | 26131SI              | 30       |

- 172 564 Spektren aus insgesamt 3441 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5248 Spektren von 1199 *Apo-Ident*-Kunden aus 816 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 777 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz             | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------------------|------------------|----------|
|                           | Triamcinolonacetonid | 1403009-01       | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 21000116011      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 21003093011      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 21003093013      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 2109004-03       | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379875 | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 2200004-01       | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 220000902012     | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902001      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902002      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902004      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902005      | 2        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902008      | 2        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902009      | 3        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902010      | 2        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902012      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902014      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22000902019      | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 2200090212       | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | 2208004-01       | 17       |
|                           | Triamcinolonacetonid | 22D15-B01-222393 | 1        |
|                           | Triamcinolonacetonid | NB0601M          | 1        |
| 16804-B07                 | Triamcinolonacetonid | 16B04/B07        | 1        |
| 17270001                  | Triamcinolonacetonid | 17120610         | 2        |
| 2001017-0                 | Triamcinolonacetonid | 2001017-01       | 1        |
| A.H. 07.05.13 ek: 7,25EUR | Triamcinolonacetonid | 1211013-02       | 1        |
| A.H.D.                    | Triamcinolonacetonid | 12301508         | 1        |
| AHD 03.03.2015            | Triamcinolonacetonid | NT1430M          | 1        |
| AHD 06.03.15 9,47         | Triamcinolonacetonid | 14355102         | 2        |
| AHD 17.07.2020            | Triamcinolonacetonid | NA0088M          | 1        |
| AHD 22.12.16 EK 29,74     | Triamcinolonacetonid | 16D14B11322136   | 1        |
| AHD/Hedinger              | Triamcinolonacetonid | 15233902         | 1        |
| AHD                       | Triamcinolonacetonid | 14355711         | 1        |
| AHD                       | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371546 | 1        |
| AHD                       | Triamcinolonacetonid | APU0544/315240T  | 1        |
| AhHD                      | Triamcinolonacetonid | 22000902016      | 1        |
| Alliance Healthcare       | Triamcinolonacetonid | 13C13-N20        | 2        |
| Alliance Healthcare       | Triamcinolonacetonid | 21000116001      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------------------|------------------|----------|
| Alliance           | Triamcinolonacetonid | 21003093001      | 1        |
| Alliance           | Triamcinolonacetonid | 22000902009      | 1        |
| Allianz Healthcare | Triamcinolonacetonid | 16080005-01      | 1        |
| almirall/gehe      | Triamcinolonacetonid | 17120607         | 4        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 1303001-02       | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 14355103         | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 14355711         | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 1605010-01       | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 17120605         | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 20002630005      | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 201200601        | 1        |
| Anzag              | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1        |
| apo ident          | Triamcinolonacetonid | 1612014-01       | 1        |
| Apo Ident          | Triamcinolonacetonid | 1907044-01       | 1        |
| apoident           | Triamcinolonacetonid | 1508008-01       | 1        |
| apo-ident          | Triamcinolonacetonid | 1608005-01       | 1        |
| apo-ident          | Triamcinolonacetonid | 1801020-01       | 1        |
| apo-ident          | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 1        |
| apomix             | Triamcinolonacetonid | 13k15-b31-289029 | 2        |
| apomix             | Triamcinolonacetonid | 17120606         | 2        |
| Apotheke Mildena   | Triamcinolonacetonid | 13C13-N20        | 1        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | 15240T           | 1        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APNET180403T     | 3        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APU0544/315240T  | 3        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APU0544/3162705  | 1        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APU0544/316270T  | 2        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APU0544/317171T  | 1        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | APU0544/31524T   | 1        |
| Audor Pharma       | Triamcinolonacetonid | U0544/315240T    | 1        |
| Beiersdorf         | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-351889 | 1        |
| Berkel AHK         | Triamcinolonacetonid | 14355101         | 3        |
| Bombas/Sanac       | Triamcinolonacetonid | 16094506         | 1        |
| Bombastus          | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31        | 2        |
| Bombastus          | Triamcinolonacetonid | 17120610         | 1        |
| Bombastus          | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 1        |
| Cael/Sanacorp      | Triamcinolonacetonid | 171002-01        | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 100/AKD2         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 10220341         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1040417          | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11022021-02      | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1107212516       | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1110005-01       | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1120717/16094502 | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267704         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267705         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267707         | 4        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267710         | 2        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267720         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 11267721         | 2        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 116D14B11325479  | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 12/10-N09        | 3        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1201506          | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 12031601         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1206008-01       | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1209040-01       | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 120904002        | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1210-n09         | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 1211013-01       | 1        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 12173701         | 5        |
| Caelo              | Triamcinolonacetonid | 12173703         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12173704         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12173705         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12173707         | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12173710         | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301501         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301502         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301503         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301504         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301505         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301506         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301507         | 8        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301508         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301509         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301510         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301515         | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12301518         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 1230517/16094502 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 1257952          | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 12E15-N03        | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 1303001-02       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 1312407          | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124801         | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124803         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124804         | 14       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124805         | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124806         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124807         | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124808         | 13       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124809         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124810         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13124811         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13256603         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13256604         | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13256607         | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13256608         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379901         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379903         | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379904         | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379905         | 19       |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379906         | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379911         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379912         | 8        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379913         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379914         | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379919         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379921         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13379922         | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 1355101          | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13C13-N20        | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13e15-n03        | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13E15-N03        | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13I26-N11        | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13K14-B04-289032 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13K14-B04-289033 | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13K15-B31-289027 | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13K15-B31-289029 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 13K15-B31-289031 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 14188302         | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 14188303         | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetamid | 14188304         | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge               | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14233904             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14255104             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355101             | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355102             | 18       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355103             | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355104             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355701             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355702             | 11       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355703             | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355704             | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355706             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355708             | 11       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355709             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355711             | 9        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14355712             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14G23_B07_2976618    | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07-297619     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1504007-01           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1504007-02           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1504007-2            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1508008-01           | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1508008-02           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1514Q2516            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233901             | 15       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233902             | 29       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233903             | 27       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233903-20160615Ma9 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233904             | 14       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233905             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233906             | 17       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233908             | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15233909             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1530102              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15308613             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430102             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430102I-300916/1   | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430103             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430105             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430106             | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430107             | 15       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15430108             | 13       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308571     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308573     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-313597     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-314045     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15L21-B03-316123     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 15L21-B03-318663     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 160102101            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1601021-01           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 160501001            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1605010-01           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16079502             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 160800501            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1608005-01           | 8        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16092504             | 24       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094501             | 10       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094502             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094504             | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094505             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094506             | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge               | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094507             | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094511             | 17       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094512             | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094513             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16094514             | 28       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1612014              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1612014-01           | 8        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-318957     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-321318     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325482     | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-328167     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16D16-B11-325482     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-329447     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332102     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-333438     | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17030347-01          | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1703037              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 170303701            | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1703037-01           | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 170324T1612014-01    | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 170547902            | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057901             | 10       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057902             | 19       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057903             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057905             | 18       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057906             | 16       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057907             | 9        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057908             | 19       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057909             | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17057910             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1705797              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1706013-01           | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17060131             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1706601-01           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1710002-01           | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17100201             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1710610              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120603             | 25       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120604             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120605             | 11       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120606             | 21       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120606/1211117     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120607             | 9        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120608             | 17       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120609             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120610             | 16       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120611             | 35       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120618             | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120619             | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17120620             | 11       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17128606             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1720606              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1720608              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1735302              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17356306             | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1735802              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1735805              | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17358302             | 47       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 17358302-T20181115Ma | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>      | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17358303           | 8               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17358304           | 14              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17358305           | 40              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17358309           | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1738305            | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-340173   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17c09-b01-340174   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-340174   | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343457   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343459   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-345552   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 17H03B12346697     | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 180102001          | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1801020-01         | 4               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18010202-01        | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1805001-01         | 7               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 180500102          | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1805001-02         | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1810015-01         | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100203           | 11              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100204           | 18              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100205           | 14              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100206           | 9               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100207           | 3               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100208           | 9               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100209           | 12              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100210           | 30              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100213           | 28              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100215           | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100217           | 4               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100218           | 4               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100220           | 21              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100221           | 30              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100222           | 23              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100225           | 3               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18100226           | 21              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1810207            | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1810299            | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1811211            | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-347275   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-349087   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-351889   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-352343   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18F14B01355979     | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-355979   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-356853   | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1903015_01         | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1903015-01         | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1907044-01         | 2               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 1912005            | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 191202003          | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 191202005          | 27              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 191202006          | 19              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 191202007          | 8               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120205           | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120205P-191111-2 | 1               |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120206           | 12              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120207           | 35              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120208           | 27              |
| Caelo            | Triamcinolonacetonid | 19120209           | 38              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 19120210         | 22       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1912021007       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 19120211         | 23       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 1912208          | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367962 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 200000461003     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 200002630005     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 200002630006     | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461003      | 19       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461004      | 21       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461005      | 20       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461006      | 9        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461007      | 17       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20000461010      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002360006      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630001      | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630002      | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630003      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630004      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630005      | 35       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20002630006      | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2000263005       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20004422002      | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2000461006       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2000461007       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2000464005       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2001017-01       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2006002-01       | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2006032-01       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 201200601        | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371546 | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376650 | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 210000116002     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 210000116014     | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116001      | 44       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116002      | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116003      | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116005      | 19       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116006      | 4        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116008      | 5        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116010      | 3        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116011      | 12       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116014      | 22       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116016      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116018      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116019      | 13       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116021      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000116022      | 2        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000118001      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000166001      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21000428001      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2100116014       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 2100303011       | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003090310      | 1        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003093001      | 21       |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003093003      | 7        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003093008      | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003093010      | 6        |
| Caelo     | Triamcinolonacetonid | 21003093011      | 12       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge           | Spektren |
|---------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 2109004-02       | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902001      | 14       |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902002      | 9        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902004      | 4        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902005      | 5        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902007      | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902008      | 2        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 22000902010      | 2        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 2211171          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 2449210001161    | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 2513M02516       | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 29091806         | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 3041206          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 310320161        | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 3110120          | 2        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 31117-1/16094502 | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 3282             | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 3340             | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 42(18100213)     | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 4613E2516        | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 5430105          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 6051401          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 618E-02516       | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 8681             | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 9081305          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 912020061        | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 93/AD1           | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 9364429          | 2        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | 95/AKD34         | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | I270715-1        | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | NA0088M          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | NS0571M          | 1        |
| Caelo                     | Triamcinolonacetonid | NZ0071M          | 1        |
| Caesar & Loretz / Noweda  | Triamcinolonacetonid | 191202006        | 1        |
| Caesar & Loretz / Phönix  | Triamcinolonacetonid | 21000116014      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120207         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120210         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120208         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 18100221         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 20000461005      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 13379905         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 20000461003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 17358309         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 20002630006      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 21000116011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120208         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120208         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 20000461005      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AEP  | Triamcinolonacetonid | 21003093001      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 21000116014      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 191202005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 21000116002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triamcinolonacetonid | 18100210         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triamcinolonacetonid | 18100220         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Triamcinolonacetonid | 21000116002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120207         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 21000116002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 21003093003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gö   | Triamcinolonacetonid | 21003093011      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triamcinolonacetonid | 19120210         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz             | Charge      | Spektren |
|--------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 19120211    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116019 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21003093010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 22000902005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 18100222    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 191202006   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20002630006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20002630005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116022 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21003093003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 22000902001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 18100209    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 18100210    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 19120211    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 18100210    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 19120207    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21003093011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph  | Triamcinolonacetonid | 19120208    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/phö | Triamcinolonacetonid | 20000461003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20002630006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 18100213    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20000461007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 20002630005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116014 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 19120207    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21000116001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...  | Triamcinolonacetonid | 21003093001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17057906    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17057907    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17120610    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17358302    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17358305    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 17358309    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 175358305   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100203    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100206    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100209    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100210    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100213    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100218    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100220    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100221    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100222    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 18100226    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 1907044-01  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 191202005   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 191202006   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 19120206    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 19120207    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 19120208    | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH     | Triamcinolonacetonid | 19120209    | 8        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 19120210            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 19120211            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20000461003         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20000461004         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20000461005         | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20000461006         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20000461007         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20002630001         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20002630002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20002630005         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20002630006         | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 20004422002         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 2002047-01          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 2012006-01          | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116001         | 22       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116002         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116005         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116006         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116008         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116011         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116012         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116013         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116014         | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116018         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116019         | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21000116022         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093001         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093003         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093008         | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093009         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093010         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 21003093011         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 22000902001         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 22000902004         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 22000902005         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triamcinolonacetonid | 3695669             | 1        |
| Caesar & Loretz         | Triamcinolonacetonid | 17057906            | 1        |
| Caesar & Loretz         | Triamcinolonacetonid | 18100204            | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix   | Triamcinolonacetonid | 11267705            | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix   | Triamcinolonacetonid | 12173703            | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix   | Triamcinolonacetonid | 12301502            | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Triamcinolonacetonid | 16092504            | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Triamcinolonacetonid | 18100213            | 1        |
| Caleo/Phönix            | Triamcinolonacetonid | 21003093010         | 2        |
| Calo, Hilden/ Phönix    | Triamcinolonacetonid | 19120208            | 1        |
| Calo/Sanacorp           | Triamcinolonacetonid | 16092504            | 1        |
| Cealo / Phönix / 22...  | Triamcinolonacetonid | 18100225            | 1        |
| Cealo/ AHD              | Triamcinolonacetonid | 18100221            | 1        |
| Cealo/Jenne             | Triamcinolonacetonid | 220826(21003093001) | 1        |
| Cealo/Phönix            | Triamcinolonacetonid | 17057901            | 1        |
| Cealo                   | Triamcinolonacetonid | 1907044-01          | 1        |
| Cealo                   | Triamcinolonacetonid | 20000461006         | 1        |
| Cealo                   | Triamcinolonacetonid | 21000116005         | 1        |
| cesar&lorenz/Phönix     | Triamcinolonacetonid | 13124801            | 1        |
| Christal Pharma/Ober... | Triamcinolonacetonid | U0544/113530        | 1        |
| Crystal Pharma /Ober... | Triamcinolonacetonid | B0544/114010        | 2        |
| Crystal pharma/ Ober... | Triamcinolonacetonid | U0544/113530        | 1        |
| Dr. Wolff               | Triamcinolonacetonid | 1612014-01          | 1        |
| Ebert & Jacobi          | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-329445    | 1        |
| Eigen/Defektur          | Triamcinolonacetonid | U0544/113530        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge       | Spektren |
|--------------------|----------------------|--------------|----------|
| E-plus             | Triamcinolonacetonid | 17120610     | 2        |
| EuRho / 11         | Triamcinolonacetonid | 2006032-01   | 1        |
| EuRho / Alliance   | Triamcinolonacetonid | 2012006-01   | 1        |
| EuRho / Phoenix    | Triamcinolonacetonid | 1612014-01   | 1        |
| EuRho- Phoenix     | Triamcinolonacetonid | 1710002-01   | 1        |
| EuRho- Phoenix     | Triamcinolonacetonid | 1810015-01   | 2        |
| EuRho/ AHD         | Triamcinolonacetonid | 1710002-01   | 1        |
| EuRho/ Phönix      | Triamcinolonacetonid | 1907044-01   | 1        |
| EuRho/ Sanacorp    | Triamcinolonacetonid | 1703037-01   | 1        |
| EuRho/ Sanacorp    | Triamcinolonacetonid | 2109004-01   | 1        |
| EuRho/Noweda       | Triamcinolonacetonid | 1601021-01   | 1        |
| EuRho/Noweda       | Triamcinolonacetonid | 1706013-01   | 1        |
| EuRho/Noweda       | Triamcinolonacetonid | 1710002-01   | 1        |
| Eurho/Noweda       | Triamcinolonacetonid | 2012006-01   | 1        |
| EuRho/Phoenix      | Triamcinolonacetonid | 1403009-02   | 1        |
| EuRho/Phoenix      | Triamcinolonacetonid | 2109004-03   | 1        |
| EuRho/Phönix       | Triamcinolonacetonid | 1211013-01   | 1        |
| EuRho/Phönix       | Triamcinolonacetonid | 1307043-02   | 1        |
| EuRho/Phönix       | Triamcinolonacetonid | 1407044-01   | 1        |
| Eurho/Phönix       | Triamcinolonacetonid | 2002047-01   | 1        |
| Eurho/Phönix       | Triamcinolonacetonid | 201200601    | 1        |
| EuRho/Px           | Triamcinolonacetonid | 219004-02    | 1        |
| Eurho/Sanacorp     | Triamcinolonacetonid | 1710002-01   | 1        |
| EuRho/Sanacorp     | Triamcinolonacetonid | 2006002-01   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 110015-01    | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1403009-02   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1407044-02   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 150800-08-02 | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1508008-02   | 2        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1703037-01   | 2        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1706013-01   | 2        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 17100002-01  | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 171000201    | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 17100201     | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 180500101    | 1        |
| Eurho              | Triamcinolonacetonid | 1805001-02   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1810015-01   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1905015-01   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 1907044-01   | 2        |
| euRho              | Triamcinolonacetonid | 2006032-01   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 2006032-01   | 2        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 2012006-01   | 3        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | 2012006-02   | 1        |
| EuRho              | Triamcinolonacetonid | NW2518M      | 1        |
| Euro / Noweda      | Triamcinolonacetonid | 1612014-01   | 1        |
| Euro OCT / Krieger | Triamcinolonacetonid | 2002047-01   | 1        |
| Euro OCT / Krieger | Triamcinolonacetonid | 2006032-01   | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid |              | 5        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1/10002-01   | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1013I-02516  | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1110005-01   | 2        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 111005-01    | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1112023-01   | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1112023-02   | 6        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 112014-01    | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 11801020-01  | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1206008-01   | 5        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1209040-01   | 4        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1209040-02   | 2        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 1211013-01   | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>      | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1211013-02       | 9               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 121113-02        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 12G6008-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 13030001-01      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1303001-01       | 5               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1303001-02       | 8               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 130704301        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1307043-01       | 16              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 130704302        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1307043-02       | 14              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1307043-03       | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 13379912         | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 14030009-01      | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 14030009-02      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1403009-01       | 7               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1403009-02       | 13              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1407044-01       | 9               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1407044-02       | 15              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 14120130         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 141201301        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1412013-01       | 13              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 141201302        | 4               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1412013-02       | 9               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 141213-02        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 14188304         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 150400701        | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1504007-01       | 10              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1504007-02       | 17              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15041007-02      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15042014A        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1508008          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1508008-01       | 17              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 150800802        | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1508008-02       | 16              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15081701         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15111740         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15121806         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15233904         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15233906         | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15404007-01      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15430103         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 15121-b03-316123 | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1601021-01       | 32              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1602005-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 160501001        | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1605010-01       | 42              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 160510-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1608005          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1608005-01       | 44              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 161006T          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1612014-01       | 64              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1612014-014      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 161214-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-322136 | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 170060013-01     | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 17030307-01      | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1703037          | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1703037_01       | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 170303701        | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b>      | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1703037-01         | 56              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1706013            | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 170601301          | 5               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1706013-01         | 70              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1706079-01         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 17061406           | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 171000-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 17100002-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1710002-01         | 67              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1710002-1          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 171002-01          | 2               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 171212T/1703037-01 | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 171302-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 171613-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1801020            | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 180102001          | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1801020-01         | 81              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1801020-1          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1805001            | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 180500101          | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1805001-01         | 42              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 180500102          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1805001-02         | 21              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1810015001         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 181001501          | 5               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1810015-01         | 90              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 181016181          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 181020-1           | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 190301501          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1903015-01         | 63              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1903015-15         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 19030156-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 190601206          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 190704401          | 5               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1907044-01         | 81              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 19070744-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 19074401           | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 190744-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 1912014-01         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 19120209           | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 20006032-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2001017            | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2001017-01         | 7               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2002047            | 3               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 200204701          | 5               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2002047-01         | 48              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 20024047-01        | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 200600201          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2006002-01         | 55              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2006002-1          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 200603201          | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2006032-01         | 50              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2006032-31         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012               | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012003-01         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012006            | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012006_01         | 1               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 201200601          | 7               |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012006-01         | 48              |
| Euro OTC         | Triamcinolonacetonid | 2012006-02         | 33              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge          | Spektren |
|--------------------|----------------------|-----------------|----------|
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2012006-04      | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2012006-1       | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 20130912-5      | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 20212006-01     | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2109001-03      | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2109004_01      | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2109004-01      | 34       |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2109004-02      | 16       |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2109004-03      | 9        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 220800401       | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2208004-01      | 10       |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 23061808        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 26011804        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 26081405        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2772            | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 28041728        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 2898            | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 29011503        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 29081501        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 3022015A        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 3051402         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 31101414        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 5051816         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 6702020004      | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 6702020010      | 2        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 6702021007      | 2        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 700124          | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 8031803         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 80616-5         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | 8700            | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | APB0544/112020T | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | B0544/111404    | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | NV0635M         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | NW2518M         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | NX2518M         | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | NZ032211        | 1        |
| Euro OTC           | Triamcinolonacetonid | PT49            | 1        |
| Euro/ Anzag        | Triamcinolonacetonid | 2012006-02      | 1        |
| euro/ Anzag        | Triamcinolonacetonid | 3315I02516      | 1        |
| Euro/Gehe          | Triamcinolonacetonid | 1612014-01      | 1        |
| Euro/Gehe          | Triamcinolonacetonid | 1703037-01      | 1        |
| Euro/gehe          | Triamcinolonacetonid | 2012006-01      | 1        |
| Euro/Krieger       | Triamcinolonacetonid | 1907044-01      | 1        |
| Euro/Noweda        | Triamcinolonacetonid | 161201401       | 1        |
| Euro/Phönix        | Triamcinolonacetonid | 1805401         | 1        |
| Euro/Phönix        | Triamcinolonacetonid | 1907044         | 1        |
| Euro/Sanacorp      | Triamcinolonacetonid | 2006002-01      | 1        |
| Euro/Sanacorp      | Triamcinolonacetonid | 2008032-01      | 1        |
| euro               | Triamcinolonacetonid | 1211013-02      | 1        |
| Euro               | Triamcinolonacetonid | 1303001-02      | 1        |
| euroct/gehe        | Triamcinolonacetonid | 1403009         | 1        |
| euroct/gehe        | Triamcinolonacetonid | 1403009-02      | 1        |
| EuroOCT/Gehe       | Triamcinolonacetonid | 1710002-01      | 2        |
| Europharm/Otto     | Triamcinolonacetonid | 1206008-01      | 1        |
| Europharm/Otto     | Triamcinolonacetonid | 1209040-02      | 1        |
| Europharm/Sanacorp | Triamcinolonacetonid | 1211013-01      | 3        |
| Europharm/Sanacorp | Triamcinolonacetonid | B0544/111040    | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid |                 | 3        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 11B22-N05       | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 11K11-N10       | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 11N11-N10         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12/10-N09         | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12/-N09           | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 120600801         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1210-N09          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12301503          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12B08N01          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12B08-N01         | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12E15/N03         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12E15-N03         | 21       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12I10-N09         | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 12I10-N09         | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13/26-N11         | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13021408          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13121201          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13126-N11         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1326-N11          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13C13-20          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13c13-n20         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13C13-N20         | 14       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13C13-N200217/412 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13e15-n03         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13E15N03          | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13E15-N03         | 44       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13E15-N03         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13i26-N11         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13I26N11          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13I26-N11         | 13       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13I26-N26         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K14-b04         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K14-B04         | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13k14-B04-289032  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K14-B04-289032  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K14-B04-289033  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31         | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289025  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289027  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15B31289029    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289029  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13k15-b31-289030  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289031  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1407044-01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1412013-01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14355104          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14355709          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14F30B01          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14F30-B01         | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14F30-B01-296287  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14F30-B021-296287 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07-297618  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07-297619  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07-297620  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14G23-B07-297620  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14k14-B05-302887  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14K14-B05-302887  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 14K24N-N01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1508008-02        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1531-07-313596    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03         | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303827  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303828  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303830  | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303828  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308571  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308572  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308573  | 9        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-309194  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31B07          | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07         | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-313596  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31B07313597    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-313597  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-314045  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15g31-b07-314046  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-314046  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15G31-B07-314047  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15L21-B03         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15L21-B03-316123  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 15L21-B03-318663  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16011407          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16014-B12-3231318 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1608005-01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1612014-01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04             | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07         | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07318664   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-318664  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-318957  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-319471  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-318664  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16-B07-318664     | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D04-B11-325479  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14_B11_328167  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11         | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11_322158  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-321318  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-322135  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-322136  | 9        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-322158  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14B11325479    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325479  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325480  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325481  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325482  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-328167  | 14       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06         | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B060921     | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07B06329445    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-329445  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-329446  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-329447  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332101  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332102  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16k07-b06332103   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07B06332103    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332103  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-333438  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 16107-b06-332102  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1703-B12-345553   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09_B01_337464  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01         | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01_337464  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-334196  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-334197  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C-09-B01-334197 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-336881  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-337464  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-340173  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17c09-b01-340174  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-340174  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17C-B01-336881    | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17F14-B01-352343  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-812-346697  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12         | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343457  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12343458   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343458  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343459  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17h03-b12-343672  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343672  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-345552  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-345553  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-346697  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-672     | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 1810015-01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18100205          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18100221          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05         | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05_348063  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15B05347275    | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-347275  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-348063  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18c15-b05-348064  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-348064  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18c15-b05-349087  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-349087  | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18c15-b05-350263  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-350263  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-348063  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14             | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14_B01_352343  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14_B01_352630  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01         | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01_356853  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18f14b01351889    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-351889  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-352343  | 10       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-352630  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-353255  | 9        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-355724  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-355979  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-356853  | 13       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18f14-b01-357073  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-357073  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B-351889    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-357073  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18I216-B05-361518 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18k16-B05         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05         | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K-16-B05        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05_367959  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-357775  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-35969   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359867  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359868  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359869  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359871  | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-361518  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-361521  | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-361522  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K-16-B05-361522 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18k16b05361523    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18k16-b05-361523  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-361523  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-367959  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 18K16-B06-357775  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02         | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367958  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02367961   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367961  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367962  | 6        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-368619  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367958  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 19J-F02-367962    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20031302          | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20828-F04-371546  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04         | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-0005    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-3715406 | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371541  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371542  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28F04-371544   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371544  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20b28-f04-371546  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20b28-F04-371546  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371546  | 15       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01         | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L-18-F01        | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20118-f01-376647  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376647  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376649  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376650  | 8        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376653  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18F01-376658   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376658  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 20L18F01376658    | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H04-B13-21363   | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H04-B13-213632  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H04-B13-213633  | 2        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379863  | 5        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379867  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379871  | 3        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379874  | 12       |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379875  | 7        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379871  | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21J20-B03         | 1        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21J20-B03-217884  | 4        |
| Fagron    | Triamcinolonacetonid | 21J20-Bo3-217884  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge           | Spektren |
|--------------------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 21J20-B03-217884 | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 22A22-B01-218005 | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 22D15-B01-220144 | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 289027           | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 3212U-02516 (NP) | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 355724           | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 411082-1-P       | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 4111408          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 5061205          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 5061303          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 5121302          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 7041501          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | 9041305          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | B05-3480603      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | B05-3598607      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | B053679509       | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | C22H25CIN209     | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01_3766500      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01-3766407      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01-3766507      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01-3766508      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01-376653       | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F02-3679508      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F02-3679602      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F03-3798603      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F03-3798704      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F04-3715401      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F04-3715406      | 5        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F08-3679508      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | F01-3766507      | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NA0087M          | 3        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NA3552M          | 6        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NB0601M          | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NB0601M          | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NS0571M          | 5        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NS0996M          | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NS2236M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NS0571M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NT0487M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NT0770M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NT0770M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NT1094M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NT1430M          | 3        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NU0930M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NV0262M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | Nw0635M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NW2261M          | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NW2518M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NX0241M          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NX1540M          | 2        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | ny0485m          | 1        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NY0485M          | 5        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NY1271M          | 6        |
| Fagron             | Triamcinolonacetonid | NY2097M          | 2        |
| Fargon / AHD       | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-350263 | 1        |
| Fargon/Alliance HC | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303830 | 1        |
| Fargon/Anzag       | Triamcinolonacetonid | 13/26-N11        | 3        |
| Fargon/Gehe        | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11        | 1        |
| Fargon/Phoenix     | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359871 | 1        |
| fargon             | Triamcinolonacetonid | 13C13-N20        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant               | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-------------------------|----------------------|-------------------|----------|
| Fargon                  | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308572  | 2        |
| Fargon                  | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308573  | 1        |
| Fargon                  | Triamcinolonacetonid | Nu2526M           | 1        |
| Fargron                 | Triamcinolonacetonid | 13/26-N11         | 1        |
| Farmabios / Gehe        | Triamcinolonacetonid | 15233905          | 1        |
| Farmabios S.p.A. IT     | Triamcinolonacetonid | 18100213          | 1        |
| Farmabios S.p.A./Cae... | Triamcinolonacetonid | 15233901          | 1        |
| Fiebig                  | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308571  | 1        |
| Fiebig                  | Triamcinolonacetonid | 16B04-B07-318957  | 1        |
| Fiebig                  | Triamcinolonacetonid | 17057902          | 1        |
| Fiebig                  | Triamcinolonacetonid | 1805001-02        | 1        |
| Fiebig                  | Triamcinolonacetonid | 20000461004       | 1        |
| Finteler Apotheke       | Triamcinolonacetonid | 17057910          | 1        |
| fragon/phonix           | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-357636  | 1        |
| Fragon                  | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379867  | 1        |
| Fragron/ Alliance       | Triamcinolonacetonid | 20L-18-F01-376658 | 1        |
| Gehe amax               | Triamcinolonacetonid | 17C09-B01-340174  | 1        |
| Gehe amax               | Triamcinolonacetonid | 1801020-01        | 1        |
| Gehe amax               | Triamcinolonacetonid | 1903015-01        | 1        |
| Gehe Apo-ident          | Triamcinolonacetonid | 201200601         | 1        |
| Gehe/EuRo               | Triamcinolonacetonid | 1605010-01        | 1        |
| Gehe/EuRo               | Triamcinolonacetonid | 1801020-01        | 1        |
| Gehe/EuRoh              | Triamcinolonacetonid | 2006002-01        | 1        |
| Gehe/Fragon             | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325479  | 1        |
| Gehe/Phönix             | Triamcinolonacetonid | 1209040-02        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 12/10-N09         | 2        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 12301510          | 2        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 12E15-N03         | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 13124805          | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 13E15-N03         | 3        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 13I26-N11         | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1504007-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 15430102          | 2        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 15B02-B03-303827  | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 1605010-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 160800501         | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1608005-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 16094501          | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1612014-01        | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332103  | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1703037           | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 170601301         | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1706013-01        | 2        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 1706013-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1710002-01        | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 1710002-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 17120606          | 2        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 17120610          | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 17358303          | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1801020-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1805001-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1805001-02        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 1810015-01        | 2        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 1810015-01        | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 18100203          | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 18100206          | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 18100206          | 1        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 18100208          | 2        |
| Gehe                    | Triamcinolonacetonid | 18100222          | 1        |
| GEHE                    | Triamcinolonacetonid | 18100225          | 2        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b>      | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05        | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-367959 | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 1903015-01       | 3               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 1903018-01       | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02        | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 20000461003      | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 20000461004      | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 2001017-01       | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 20B28F04371542   | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 21000116001      | 2               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 21000116014      | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 2109004-03       | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379875 | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 2208004-01       | 3               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 22A22-B01-218005 | 1               |
| Gehe                      | Triamcinolonacetonid | 700124-0007      | 1               |
| Geibo/ Fargron            | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-322158 | 1               |
| Geilenkirchen             | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-357775 | 1               |
| Geilenkirchen             | Triamcinolonacetonid | 20000461007      | 1               |
| Geilenkirchen             | Triamcinolonacetonid | 21000116008      | 1               |
| Hirsch                    | Triamcinolonacetonid | 12I10-N09        | 2               |
| Ichtyol/Gehe              | Triamcinolonacetonid | 15430102         | 3               |
| Jenne                     | Triamcinolonacetonid | 1805001-01       | 2               |
| Jenne                     | Triamcinolonacetonid | 18C15-B05-347275 | 1               |
| Jenne                     | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1               |
| Jenne                     | Triamcinolonacetonid | 21000116001      | 1               |
| Jenne                     | Triamcinolonacetonid | 2109004-01       | 2               |
| Kehr                      | Triamcinolonacetonid | 1057902          | 1               |
| Kehr                      | Triamcinolonacetonid | 22000902005      | 1               |
| Kehr                      | Triamcinolonacetonid | 22000902019      | 1               |
| Klenk                     | Triamcinolonacetonid | 1504007-02       | 1               |
| Klenk                     | Triamcinolonacetonid | NS1680M          | 1               |
| Lamotte                   | Triamcinolonacetonid | 19120207         | 1               |
| Martinus-Apotheke         | Triamcinolonacetonid | 13379905         | 1               |
| Midas Göttingen           | Triamcinolonacetonid | 16094504         | 1               |
| Midas                     | Triamcinolonacetonid | 16094511         | 1               |
| Midas                     | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343457 | 1               |
| Newchem / Gehe            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-355979 | 1               |
| Newchem / Gehe            | Triamcinolonacetonid | 191202005        | 1               |
| Newchem / Gehe            | Triamcinolonacetonid | B05-3598701      | 1               |
| Newchem / Gehe            | Triamcinolonacetonid | NV2998M          | 1               |
| NEWCHEM / Sanacorp        | Triamcinolonacetonid | 15040007-01      | 1               |
| Newchem S. p. A. / Noweda | Triamcinolonacetonid | 17120608         | 1               |
| Newchem S.p.A./Caesa...   | Triamcinolonacetonid | 1543015          | 1               |
| NEWCHEM S.P.A.            | Triamcinolonacetonid | NV0994M          | 1               |
| Newchem S.P.A/Allian...   | Triamcinolonacetonid | 2006032-01       | 1               |
| Newchem S.P.A             | Triamcinolonacetonid | 1508008-02       | 1               |
| Newchem Spa (site)        | Triamcinolonacetonid | 16K07-B06-332102 | 1               |
| Newchem Spa               | Triamcinolonacetonid | 191202006        | 1               |
| Newchem Spa               | Triamcinolonacetonid | 19J11-F02-367962 | 1               |
| Newchem/ Jenne            | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-356853 | 1               |
| Newchem/ Noweda           | Triamcinolonacetonid | 1403009-01       | 1               |
| Newchem/AHD               | Triamcinolonacetonid | 1407044-02       | 1               |
| Newchem/Fiebig            | Triamcinolonacetonid | 1605010-01       | 1               |
| Newchem/Kehr              | Triamcinolonacetonid | 1407044-01       | 1               |
| Newchem/Noweda            | Triamcinolonacetonid | 15C19-B06-308573 | 1               |
| Newchem/Noweda            | Triamcinolonacetonid | NA3551M          | 1               |
| Newchem/Noweda            | Triamcinolonacetonid | NZ0071M          | 2               |
| Newchem/Noweda            | Triamcinolonacetonid | NZ3279M          | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>            | <b>Substanz</b>      | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|-----------------------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Newchem/Phönix              | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 1               |
| Newchem                     | Triamcinolonacetonid | 1303001-02       | 1               |
| Noveda                      | Triamcinolonacetonid | 12301518         | 1               |
| Noweda/ NEWCHEM             | Triamcinolonacetonid | 1211013-02       | 1               |
| Noweda/Fargon               | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359868 | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1112023-02       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 12301501         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 12301509         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 12E15-N03        | 1               |
| noweda                      | Triamcinolonacetonid | 13256604         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289029 | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1407044-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 14355103         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 14355708         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 15233902         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 15233903         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1605010-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1608005-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 16094514         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1703037-01       | 4               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17057905         | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17057908         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1706013-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17120603         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17120606         | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17120611         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17358305         | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-343457 | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1805001-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 181000226        | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 18100210         | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 18100213         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 18100221         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 18100222         | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 18K16B05359867   | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1903015-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 1907044-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 191202005        | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 19120211         | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 2006032-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 21000116014      | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 21000116022      | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 21003093001      | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 2109004-02       | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379863 | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | 2208004-01       | 2               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | F04-3715401      | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | F04-3715401      | 1               |
| Noweda                      | Triamcinolonacetonid | NZ1748M          | 1               |
| Oberlinden Apotheke         | Triamcinolonacetonid | B0544/114010     | 1               |
| Oberlinden- Apotheke        | Triamcinolonacetonid | U0544/113530     | 1               |
| Oberlinden-Apotheke         | Triamcinolonacetonid | U0544/1          | 1               |
| Parthe Apotheke             | Triamcinolonacetonid | 55/21            | 1               |
| Pharmachem/Phönix           | Triamcinolonacetonid | 1907044-01       | 1               |
| Phoenix /Eu Rho             | Triamcinolonacetonid | 2006002-01       | 1               |
| Phoenix 07.03.2017 11,62EUR | Triamcinolonacetonid | 16D14-B11-325480 | 1               |
| Phoenix 12.03.2019 11,43EUR | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-352630 | 1               |
| Phoenix WE 16.03.17 ...     | Triamcinolonacetonid | 1612014-01       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Phoenix,Eu Rho          | Triamcinolonacetonid | 2208004-01       | 3        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 13126-N11        | 2        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 14355708         | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 14355709         | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 1703037          | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 1703037-01       | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 17057908         | 2        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 1706013-01       | 4        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 17120603         | 2        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 1805001-01       | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 18100221         | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 2012006-02       | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 2109004-02       | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03_379875 | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 22000902008      | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 3064             | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 3129             | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 3219             | 1        |
| Phoenix                 | Triamcinolonacetonid | 3424             | 1        |
| Phoenix_25.01.2019      | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 2        |
| phoenix-06.11.18        | Triamcinolonacetonid | 1801020-01       | 1        |
| Phönix Gotha            | Triamcinolonacetonid | 14355711         | 1        |
| Phönix Gotha            | Triamcinolonacetonid | 17120610         | 1        |
| Phönix Gotha            | Triamcinolonacetonid | 191202005        | 1        |
| Phönix W.E: 16.04.20... | Triamcinolonacetonid | 1710002-01       | 1        |
| Phönix/Apo-Ident        | Triamcinolonacetonid | 6702021007       | 1        |
| Phönix/Caesar&Lorenz... | Triamcinolonacetonid | 21003093001      | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 12E15-N03        | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 13379902         | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 13E15-N03        | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 13K15-B31-289027 | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1403009-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1407044-01       | 1        |
| phönix                  | Triamcinolonacetonid | 15233906         | 1        |
| phönix                  | Triamcinolonacetonid | 15430107         | 1        |
| phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1605010-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1608005-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 17057908         | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1706013-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1801020-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1805001-02       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1810015-01       | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 18100204         | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 18F14-B01-032343 | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359871 | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-361521 | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1903015          | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 1907044-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 19120207         | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 19120209         | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 19120210         | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 19120211         | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 20000461003      | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 20002630001      | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 20002630005      | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 2001017-01       | 1        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 2006002-01       | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 200850209        | 2        |
| Phönix                  | Triamcinolonacetonid | 2012006-01       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------|----------------------|------------------|----------|
| PHÖNIX            | Triamcinolonacetonid | 21000116008      | 1        |
| Phönix            | Triamcinolonacetonid | 21000116011      | 1        |
| Phönix            | Triamcinolonacetonid | TAC7             | 1        |
| Röntgen           | Triamcinolonacetonid | 1903015-01       | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid |                  | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 100/AKD4         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 12301506         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 13124807         | 2        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 1326N11          | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 13379905         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 13E15-N03        | 1        |
| sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 15233902         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 15430108         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 1710002-01       | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 17120605         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 17120610         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 17358302         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 17358305         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 17H03-B12-345553 | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 18100220         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 18100221         | 3        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 18fB01355724     | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 18K16-B05-359867 | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 191202005        | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 19120208         | 3        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 19120209         | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 2006002-01       | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 20B28-F04-371546 | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 20L18-F01-376658 | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 2109004-02       | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 21H25-F03-379874 | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | 22000902002      | 1        |
| Sanacorp          | Triamcinolonacetonid | NY0485M          | 2        |
| Sittig            | Triamcinolonacetonid | 1508008-02       | 1        |
| Spangro 15.1.2014 | Triamcinolonacetonid | 1303001-02       | 1        |
| Spangro 27.03.18  | Triamcinolonacetonid | 17030337-01      | 1        |
| Spangropharm      | Triamcinolonacetonid | 1209040-02       | 1        |
| Tiarnyao/Gehe     | Triamcinolonacetonid | 2001017-01       | 1        |
| VDL               | Triamcinolonacetonid | 13379903         | 1        |
| WE: 08.12.2015    | Triamcinolonacetonid | 14K14-B05-302887 | 1        |

- 216 914 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 507 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolonacetonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 722             | 0              | 148 409         |
| Typ B | 0              | 1679            | 0              | 172 564         |
| Typ C | 0              | 5195            | 53             | 216 914         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,1690 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,6426 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 98,9901 % (> 98,9329 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20765     | 20765              | 0,00                      | 79,39                           |
| 20910     | 21061              | 4,05                      | 78,67                           |
| 21061     | 21061              | 0,00                      | 76,43                           |
| 21072     | 21061              | 4,06                      | 78,56                           |
| 21587     | 21587              | 0,00                      | 78,71                           |
| 21883     | 21883              | 0,00                      | 75,94                           |
| 21962     | 21587              | 14,40                     | 80,01                           |
| 22313     | 22313              | 0,00                      | 75,65                           |
| 22572     | 22572              | 0,00                      | 79,73                           |
| 22752     | 22752              | 0,00                      | 73,29                           |
| 25339     | 25339              | 0,00                      | 157,83                          |
| 25560     | 25560              | 0,00                      | 77,45                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Triclosan**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20005-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Triclosan               | 8     | 16    | 683   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Oxytetracyclinhydrochlorid | 105,09                 | —                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Natriumcitrat              | >50                    | 211,26                         |
| Capsaicin                  | >50                    | 284,29                         |
| Methoxsalen                | >50                    | 331,16                         |
| Chininhydrochlorid         | >50                    | 404,89                         |
| Levocarnitin               | >50                    | 423,68                         |
| Heparin-Natrium            | >50                    | 446,58                         |
| Oxybutyninhydrochlorid     | >50                    | 463,55                         |
| Prednicarbat               | >50                    | 562,87                         |
| Pyridoxal-5-phosphat       | >50                    | 573,29                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid  | >50                    | 674,57                         |
| Alfatradiol                | >50                    | 842,35                         |
| Tetracain                  | >50                    | 881,53                         |
| Cyproteronacetat           | >50                    | 961,05                         |
| Amifampridin               | >50                    | 976,75                         |
| Saccharose                 | >50                    | 1011,42                        |
| Norethisteronacetat        | >50                    | 1840,16                        |
| Amitriptylinhydrochlorid   | >50                    | 1972,02                        |
| Valin                      | >50                    | 2845,48                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Triclosan | 13391808 | 21509     | 60       | 20131211   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Triclosan | 14121209         | 21591     | 45       | 20140718   |
| Euro OTC  | Triclosan | 1406032-01       | 21615     | 60       | 20140710   |
| Euro OTC  | Triclosan | 1507041          | 21856     | 60       | 20150804*  |
| Euro OTC  | Triclosan | 1510045          | 22227     | 60       | 20150511*  |
| Euro OTC  | Triclosan | 1602003          | 22373     | 45       | 20160204*  |
| Euro OTC  | Triclosan | 1701032          | 22987     | 40       | 20170207*  |
| Fagron    | Triclosan | 17K02-B06-343548 | 23915     | 40       | 20180105   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 721 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 700 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 16 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|---------|-----------|----------|
| Caelo     | Triclosan | 160846  | 22453     | 60       |
| Caelo     | Triclosan | 162808  | 22775     | 40       |
| Caelo     | Triclosan | 171498  | 23315     | 40       |
| Caelo     | Triclosan | 180814  | 24048     | 40       |
| Caelo     | Triclosan | 182537  | 24387     | 40       |
| Caelo     | Triclosan | 192709  | 25221     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 1607002 | 22674     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 1705011 | 23425     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Triclosan | 1708025          | 23699     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 1801049          | 23964     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 1901006          | 24466     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 1912002          | 24927     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 2001027          | 25097     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 2101029          | 25578     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 2206016          | 26217     | 40       |
| Fagron    | Triclosan | 21B25-B02-203360 | 26284     | 40       |
| Euro OTC  | Triclosan | 2206016          | 26217SI   | 20       |
| Fagron    | Triclosan | 21B25-B02-203360 | 26284SI   | 20       |

- 173543 Spektren aus insgesamt 3451 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6188 Spektren von 1189 *Apo-Ident*-Kunden aus 720 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 664 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant          | Substanz  | Charge           | Spektren |
|--------------------|-----------|------------------|----------|
|                    | Triclosan |                  | 1        |
|                    | Triclosan | 20J30-B03-204649 | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427001      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427002      | 2        |
|                    | Triclosan | 21000427005      | 3        |
|                    | Triclosan | 21000427006      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427007      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427009      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427010      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427011      | 7        |
|                    | Triclosan | 21000427014      | 7        |
|                    | Triclosan | 21000427015      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000427017      | 1        |
|                    | Triclosan | 21000428017      | 2        |
|                    | Triclosan | 21000428020      | 5        |
|                    | Triclosan | 21000428021      | 2        |
|                    | Triclosan | 21000428022      | 3        |
|                    | Triclosan | 2100427011       | 1        |
|                    | Triclosan | 2101029-02       | 1        |
|                    | Triclosan | 21B25-B02-203363 | 1        |
|                    | Triclosan | 220601601        | 1        |
|                    | Triclosan | 2206016-01       | 9        |
|                    | Triclosan | 220601602        | 1        |
|                    | Triclosan | 2206016-02       | 1        |
| 18253716           | Triclosan |                  | 1        |
| 30.01.2019 Phoenix | Triclosan | 18081415         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| 73681 Indien / Gehe       | Triclosan       | 1912002-01       | 1               |
| 73681 Indien / Gehe       | Triclosan       | 1912002-03       | 1               |
| A.H.D.                    | Triclosan       | 12L06-N01        | 1               |
| AEP                       | Triclosan       | 18253722         | 1               |
| agron/ Noweda             | Triclosan       | 13A11-N03        | 1               |
| AHC 02.09.13 EK9,04       | Triclosan       | 13D02-N02        | 1               |
| AHD 17.01.15              | Triclosan       | 13L18-B35-289992 | 1               |
| AHD                       | Triclosan       | 17081723         | 1               |
| AHD                       | Triclosan       | 18081417         | 2               |
| AHD                       | Triclosan       | 18253705         | 1               |
| AHD                       | Triclosan       | 21000427007      | 1               |
| AHD                       | Triclosan       | 21000427009      | 2               |
| AHL                       | Triclosan       | 1801049-01       | 2               |
| ALH                       | Triclosan       | 1607002-01       | 2               |
| Alliance Health 26.1...   | Triclosan       | 13L18-B35-289995 | 1               |
| Alliance Healthcare/...   | Triclosan       | 13H09-N01        | 1               |
| Alliance Healthcare       | Triclosan       | 12G09-N09        | 1               |
| Alliance Healthcare       | Triclosan       | 12L06-N01        | 1               |
| Alliance Healthcare       | Triclosan       | 13D02-N02        | 1               |
| Alliance Healthcare       | Triclosan       | 13L-18-835       | 1               |
| Alliance Healthcare       | Triclosan       | 16084608         | 1               |
| Alliance/EuRho            | Triclosan       | 1912002-03       | 3               |
| Alliance                  | Triclosan       | 1912002-003      | 1               |
| Alliance                  | Triclosan       | 21000427011      | 1               |
| Alliance                  | Triclosan       | 21000428005      | 1               |
| alliance                  | Triclosan       | 21000428022      | 2               |
| Alliance                  | Triclosan       | 2101029-02       | 1               |
| Allianz                   | Triclosan       | 1801049-01       | 1               |
| anzag 20.11.2013          | Triclosan       | 12359114         | 1               |
| Anzag 4.12.12 ek:8,89     | Triclosan       | 12G17-N04        | 1               |
| Anzag                     | Triclosan       | 12G09-N09        | 2               |
| Anzag                     | Triclosan       | 12G17-N04        | 3               |
| Anzag                     | Triclosan       | 13L18-B35-289995 | 1               |
| Anzag                     | Triclosan       | 1607002-01       | 2               |
| Anzag                     | Triclosan       | 1701032-02       | 1               |
| Anzag                     | Triclosan       | 192709015        | 1               |
| Anzag                     | Triclosan       | 192709022        | 1               |
| Anzag                     | Triclosan       | 5846205          | 1               |
| Anzag06.                  | Triclosan       | 14F23-B02-295758 | 1               |
| apo-ident                 | Triclosan       | 1708025-01       | 1               |
| apomix                    | Triclosan       | 1406032-01       | 2               |
| apomix                    | Triclosan       | 14F23-B02-295760 | 1               |
| apomix                    | Triclosan       | 17149813         | 1               |
| Apotheke an der Born...   | Triclosan       | 16280817         | 3               |
| Audor Pharma              | Triclosan       |                  | 2               |
| BASF Chem trade GmbH...   | Triclosan       | 5846205          | 1               |
| BASF Grenzach GmbH/Phönix | Triclosan       | 10006226         | 1               |
| BASF Grenzach GmbH/Phönix | Triclosan       | 13A11-N03        | 1               |
| BASF Grenzach GmbH/Phönix | Triclosan       | 13A11-No3        | 1               |
| BASF Grenzach GmbH/Phönix | Triclosan       | 13D02-N02        | 1               |
| BASF Grenzach GmbH/Phönix | Triclosan       | 13H09-N01        | 1               |
| BASF Grenzach/Noweda      | Triclosan       | 5900346          | 1               |
| BASF                      | Triclosan       | 1505009-01       | 1               |
| BASF                      | Triclosan       | 1708025-01       | 1               |
| Beiersdorf                | Triclosan       | 14F23-B02-295764 | 1               |
| Bionorica/Phönix          | Triclosan       | 1708025-01       | 1               |
| Bombastus                 | Triclosan       | 12359111         | 1               |
| Bombastus                 | Triclosan       | 12L06-N01        | 2               |
| Bombastus                 | Triclosan       | 13L18-35-289984  | 1               |
| Bombastus                 | Triclosan       | 1408024-01       | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Bombastus        | Triclosan       | 14f23-b02-300219     | 1               |
| Bombastus        | Triclosan       | 17081726             | 1               |
| Bombastus        | Triclosan       | 17149809             | 1               |
| Caeclo/Phönix    | Triclosan       | 1705011-01           | 2               |
| Cael             | Triclosan       | 182537002            | 1               |
| Caeleo/ Kehr     | Triclosan       | 192709025            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       |                      | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 10206240             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 108144416            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 11076716             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 11076717             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 11238003             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 11238004             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 11238009             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 11238011             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1125204              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1149806              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 11777748             | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 12003201             | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 12003202             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12003205             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 12003210             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145901             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145902             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145906             | 6               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145907             | 9               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145908             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 12145909             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 12145910             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 12145917             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12276827             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359104             | 6               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359105             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359106             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 12359107             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359108             | 13              |
| Caelo            | Triclosan       | 12359109             | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359110             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359111             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359112             | 8               |
| Caelo            | Triclosan       | 12359114             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12537002             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12680801             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1280801              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12c21-n05            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12G17-N04            | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 12106-n01            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 12L06-N01            | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 12L06-N01/0005900346 | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 13247805             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 13247903             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 13247904             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 13247905             | 10              |
| Caelo            | Triclosan       | 13247908             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 13391801             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 13391802             | 4               |
| Caelo            | Triclosan       | 13391804             | 10              |
| Caelo            | Triclosan       | 13391807             | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 13391808             | 9               |
| Caelo            | Triclosan       | 13A11-N03            | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|----------|
| Caelo     | Triclosan | 13D02-N02        | 7        |
| Caelo     | Triclosan | 13D02-No2        | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 13H08-N10        | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 13H09-N01        | 7        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18-B35-289984 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18B35289986   | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18-B35-289986 | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18-B35-289987 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18-B35-289992 | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18B35289993   | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 13L18-B35-289995 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14052101         | 5        |
| Caelo     | Triclosan | 14052102         | 11       |
| Caelo     | Triclosan | 14052103         | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 14052105         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1412109          | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14121203         | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 14121204         | 9        |
| Caelo     | Triclosan | 14121207         | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 14121209         | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 14121210         | 11       |
| Caelo     | Triclosan | 14121211         | 9        |
| Caelo     | Triclosan | 14121214         | 13       |
| Caelo     | Triclosan | 14121215         | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 14121220         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1418E-03402      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14205901         | 7        |
| Caelo     | Triclosan | 14205902         | 9        |
| Caelo     | Triclosan | 14205903         | 15       |
| Caelo     | Triclosan | 14205904         | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 14205905         | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 14211207         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14211211         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14F23-B02        | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14F23B02293859   | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14F23-B02-295758 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14F23-B02-295760 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 14F23-B02-295765 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 150103201        | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1501032-02       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1503603          | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1505009          | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 150704101        | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1507041-01       | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 15121202         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 15203603         | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 15203604         | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 15203606         | 9        |
| Caelo     | Triclosan | 15203607         | 15       |
| Caelo     | Triclosan | 15203608         | 11       |
| Caelo     | Triclosan | 1520603          | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1530105          | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 15301501         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 15301502         | 13       |
| Caelo     | Triclosan | 15301503         | 12       |
| Caelo     | Triclosan | 15301504         | 12       |
| Caelo     | Triclosan | 15301505         | 12       |
| Caelo     | Triclosan | 15301506         | 18       |
| Caelo     | Triclosan | 15301510         | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 15301511         | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Caelo            | Triclosan       | 15301512             | 6               |
| Caelo            | Triclosan       | 15301513             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15301514             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15c10-b06            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15C10-B06-310031     | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 15C10-B06-310031     | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15C10-B06-311161     | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15C10-B06-312982     | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-30039      | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-310035     | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-310035/201 | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-310037     | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-310038     | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 15G07-B03-310040     | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 160084601            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1602003-01           | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 16021306             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 160280811            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16064616             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1607002-01           | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 16071801             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 160846               | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084601             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 160846018            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084602             | 10              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084603             | 15              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084606             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084607             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084608             | 17              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084609             | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084610             | 11              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084611             | 17              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084614             | 20              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084617             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084618             | 16              |
| Caelo            | Triclosan       | 16084620             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084621             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16084622             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1609005              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1609005-02           | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 1620809              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16253716             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 162808               | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280801             | 29              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280802             | 23              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280802-30417/1     | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280803             | 5               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280805             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280808             | 21              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280809             | 8               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280810             | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280811             | 19              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280816             | 17              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280817             | 14              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280818             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280819             | 7               |
| Caelo            | Triclosan       | 1628082              | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280820             | 13              |
| Caelo            | Triclosan       | 16280821             | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 16280824             | 4               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge               | Spektren |
|-----------|-----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Triclosan | 16280874             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 162820817            | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 16293901             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1701032              | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1701032-01           | 3        |
| Caelo     | Triclosan | 170501101            | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 1705011-01           | 7        |
| Caelo     | Triclosan | 170802-01            | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 170802501            | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1708025-01           | 4        |
| Caelo     | Triclosan | 170817               | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17081702             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17081703             | 11       |
| Caelo     | Triclosan | 17081704             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17081705             | 12       |
| Caelo     | Triclosan | 17081706             | 4        |
| Caelo     | Triclosan | 17081707             | 26       |
| Caelo     | Triclosan | 170817075274         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17081709             | 20       |
| Caelo     | Triclosan | 17081710             | 19       |
| Caelo     | Triclosan | 17081711             | 17       |
| Caelo     | Triclosan | 17081712             | 18       |
| Caelo     | Triclosan | 17081713             | 9        |
| Caelo     | Triclosan | 17081714             | 12       |
| Caelo     | Triclosan | 17081716             | 17       |
| Caelo     | Triclosan | 17081716-T20180112Ma | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17081717             | 8        |
| Caelo     | Triclosan | 17081720             | 31       |
| Caelo     | Triclosan | 17081721             | 24       |
| Caelo     | Triclosan | 17081722             | 30       |
| Caelo     | Triclosan | 17081723             | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 17081724             | 23       |
| Caelo     | Triclosan | 17081725             | 21       |
| Caelo     | Triclosan | 17081726             | 16       |
| Caelo     | Triclosan | 170817265507         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1708173              | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 170919Di             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 171449809            | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1714819              | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17148927             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1714926              | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1714930              | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149621             | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 171498               | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149801             | 5        |
| Caelo     | Triclosan | 17149805             | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 17149806             | 13       |
| Caelo     | Triclosan | 17149807             | 16       |
| Caelo     | Triclosan | 17149808             | 40       |
| Caelo     | Triclosan | 171498085598         | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149809             | 50       |
| Caelo     | Triclosan | 17149810P-190531-3   | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149812             | 16       |
| Caelo     | Triclosan | 17149812-20180619Ma4 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149813             | 19       |
| Caelo     | Triclosan | 17149813-T20181115Ma | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 17149814             | 20       |
| Caelo     | Triclosan | 17149815             | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 17149817             | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 17149818             | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Caelo            | Triclosan       | 17149819           | 32              |
| Caelo            | Triclosan       | 17149820           | 20              |
| Caelo            | Triclosan       | 17149821           | 39              |
| Caelo            | Triclosan       | 17149822           | 15              |
| Caelo            | Triclosan       | 17149824           | 9               |
| Caelo            | Triclosan       | 17149825           | 26              |
| Caelo            | Triclosan       | 17149826           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 17149827           | 22              |
| Caelo            | Triclosan       | 171499808          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 171499815          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 171549805          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1719809            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1719814            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1748912            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1749825            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 17801712           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1781720            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 17K02-B06_343544   | 2               |
| Caelo            | Triclosan       | 17K02-B06-343543   | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 180081408          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 1801417            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18061407           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 180811401          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18081401           | 8               |
| Caelo            | Triclosan       | 18081402           | 21              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081403           | 15              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081405           | 43              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081406           | 33              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081407           | 36              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081408           | 55              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081409           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18081410           | 14              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081411           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18081413           | 38              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081414           | 30              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081415           | 41              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081416           | 37              |
| Caelo            | Triclosan       | 18081417           | 50              |
| Caelo            | Triclosan       | 1808414            | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18243726           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253/06           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253078           | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 182533722          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 182537001          | 61              |
| Caelo            | Triclosan       | 182537002          | 51              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253701           | 6               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253702           | 12              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253703           | 3               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253705           | 47              |
| Caelo            | Triclosan       | 182537052          | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253706           | 41              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253707           | 38              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253708           | 40              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253709           | 32              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253710           | 8               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253711           | 33              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253712           | 28              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253713P-200116-1 | 1               |
| Caelo            | Triclosan       | 18253714           | 10              |
| Caelo            | Triclosan       | 18253715           | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz  | Charge         | Spektren |
|-----------|-----------|----------------|----------|
| Caelo     | Triclosan | 18253716       | 57       |
| Caelo     | Triclosan | 18253717       | 19       |
| Caelo     | Triclosan | 18253718       | 22       |
| Caelo     | Triclosan | 18253721       | 30       |
| Caelo     | Triclosan | 18253722       | 35       |
| Caelo     | Triclosan | 18253724       | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 182537247      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 18253726       | 17       |
| Caelo     | Triclosan | 18253729       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 18253731       | 2        |
| Caelo     | Triclosan | 1825717        | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 182597001      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 185237002      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 18523716       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1852537001     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 185253711      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1901006-01     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1901006-02     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1901006-03     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1912002-01     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1912002-03     | 3        |
| Caelo     | Triclosan | 192109015      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1922709021     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1927009013     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 192708022      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 192709002      | 24       |
| Caelo     | Triclosan | 192709003      | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 192709004      | 18       |
| Caelo     | Triclosan | 192709006      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 192709007      | 11       |
| Caelo     | Triclosan | 192709008      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 192709009      | 8        |
| Caelo     | Triclosan | 192709010      | 16       |
| Caelo     | Triclosan | 192709011      | 29       |
| Caelo     | Triclosan | 192709012      | 33       |
| Caelo     | Triclosan | 192709013      | 20       |
| Caelo     | Triclosan | 192709014      | 33       |
| Caelo     | Triclosan | 192709014/4720 | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 192709015      | 31       |
| Caelo     | Triclosan | 192709016      | 32       |
| Caelo     | Triclosan | 192709018      | 6        |
| Caelo     | Triclosan | 192709020      | 41       |
| Caelo     | Triclosan | 192709021      | 46       |
| Caelo     | Triclosan | 192709022      | 30       |
| Caelo     | Triclosan | 192709023      | 14       |
| Caelo     | Triclosan | 192709025      | 30       |
| Caelo     | Triclosan | 19270913       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 1927099021     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 19709007       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 2000428001     | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 20021304       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 200701407      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 200870409      | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427       | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427001    | 10       |
| Caelo     | Triclosan | 21000427002    | 5        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427005    | 3        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427006    | 1        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427007    | 8        |
| Caelo     | Triclosan | 21000427008    | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                   | Triclosan       | 21000427009   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000427011   | 2               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000427017   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428001   | 31              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428002   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428003   | 21              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428004   | 19              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428005   | 6               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428008   | 21              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428009   | 19              |
| Caelo                   | Triclosan       | 2100042801    | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428010   | 18              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428011   | 15              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428012   | 11              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428013   | 6               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428015   | 10              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428016   | 12              |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428017   | 9               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000428021   | 8               |
| Caelo                   | Triclosan       | 2100042812    | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 21000828001   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 2100428001    | 4               |
| Caelo                   | Triclosan       | 2100428011    | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 228711-514    | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 23121409      | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 2317I-03402   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 28011         | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 3041408       | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 39(192709020) | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 5012E-03402   | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 517E-03402    | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 5203607       | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 6121711       | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 8081401       | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 8253718       | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | 87767         | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | AKD12         | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | bhfdd         | 1               |
| Caelo                   | Triclosan       | Caelo         | 2               |
| Caelo/Noweda            | Triclosan       | 15301505      | 1               |
| Caelo/Sanacorp          | Triclosan       | 18081405      | 1               |
| Caeolo/Noweda           | Triclosan       | 13247905      | 1               |
| Caeolo/Phönix           | Triclosan       | 18081416      | 1               |
| Caeolo                  | Triclosan       | 17149809      | 1               |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Triclosan       | 192709016     | 1               |
| Caesar & Lorenz         | Triclosan       | 21000428020   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253721      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 182537001     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253708      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253717      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000427011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709015     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709016     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 17149813      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18081413      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18081416      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000427001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253705      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253730      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18081417      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253709      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253710      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253707      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Triclosan       | 18081416      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709016     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709022     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709020     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000427003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709022     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Triclosan       | 192709011     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Triclosan       | 21000428021   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709020     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18081408      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18081417      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709021     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 18253708      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 192709012     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 192709013     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 192709014     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 192709016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 192709025     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 21000427002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 21000428010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Triclosan       | 21000428011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253707      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709012     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709022     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428009   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428010   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | AP210406-01   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 18253707      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 18253712      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 18253721      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 192709014     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 21000427002   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Triclosan       | 21000428003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18081413      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253721      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253708      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18081407      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 182537002     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 18253711      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709007     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709018     | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 192709020     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428004   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428015   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428017   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000427007   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Triclosan       | 21000428010   | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253718      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253712      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 182537002     | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253706      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253714      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253722      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709016     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709021     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709025     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000427001   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428011   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253711      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253721      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 18253722      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709011     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709013     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709021     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 192709021     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428009   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428012   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428015   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Triclosan       | 21000428017   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 15081416      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 1609005-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 16280811      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 17149806      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 17149813      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 17149821      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081403      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081410      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081413      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081414      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081416      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18081417      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 182537001     | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 182537002     | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253702      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253705      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253706      | 13              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253707      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253708      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253709      | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253710      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253711      | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253712      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253714      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253716      | 19              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253717      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253718      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253721      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253722      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253724      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 18253726      | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 190100602     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 1912002-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 1912002-04    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709002     | 6               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709003     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709004     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709009     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709010     | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709011     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709012     | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709013     | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709014     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709015     | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709016     | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709018     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709020     | 12              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709021     | 21              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709022     | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709023     | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709024     | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 192709025     | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 19279003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 20003964012   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 2001027-01    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427001   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427003   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427007   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427008   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000427011   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428001   | 9               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428003   | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428004   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428008   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428009   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428010   | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428011   | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428012   | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428013   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428015   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428016   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428017   | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428018   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | 21000428021   | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH    | Triclosan       | AP210205-02   | 1               |
| Caesar & Loretz Hild... | Triclosan       | 192709013     | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18081408      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18081413      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18081414      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18081417      | 2               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 182537001     | 2               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18253707      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18253709      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18253710      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18253717      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 18253726      | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 192709002     | 1               |
| Caesar & Loretz Hilden  | Triclosan       | 192709011     | 1               |
| Caesar & Loretz/ Noweda | Triclosan       | 17149812      | 1               |
| Caesar & Loretz/AHC     | Triclosan       | 16084603      | 2               |
| Caesar & Loretz/AHD     | Triclosan       | 14121209      | 1               |
| Caesar & Loretz         | Triclosan       | 17081705      | 1               |
| Caesar / Ebert          | Triclosan       | 17081716      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>         | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|--------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar / Gehe            | Triclosan       | 18253709         | 1               |
| Caesar u Loretz          | Triclosan       | 15301503         | 1               |
| Caesar und Loretz GmbH   | Triclosan       | 17149808         | 1               |
| Caesar und Loretz        | Triclosan       | 15301502         | 1               |
| Caesar&Lorenz / Gehe     | Triclosan       | 18253716         | 1               |
| Caesar&Lorenz / Gehe     | Triclosan       | 18253722         | 1               |
| Caesar&Lorenz            | Triclosan       | 17081707         | 1               |
| Caesar&Lorenz            | Triclosan       | 21000428001      | 1               |
| Caesar&Lorenz            | Triclosan       | 21000428010      | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Triclosan       | 14121215         | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH/Anzag | Triclosan       | 15203603         | 2               |
| Caesar&Loretz GmbH/S...  | Triclosan       | 15301505         | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH       | Triclosan       | 16084609         | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH       | Triclosan       | 16280808         | 1               |
| Caesar&Loretz GmbH       | Triclosan       | 192709002        | 1               |
| Caesar&Loretz,AHC,12...  | Triclosan       | 16084618         | 1               |
| Caesar&Loretz,Phönix     | Triclosan       | 15203606         | 1               |
| caesar&lorenz,Phönix     | Triclosan       | 15203607         | 1               |
| Caesar/Lorenz            | Triclosan       | 12145910         | 1               |
| Caesar/Lorenz            | Triclosan       | 12359104         | 1               |
| Caesar/Lorenz            | Triclosan       | 13247904         | 1               |
| Caleo/Phönix             | Triclosan       | 17081711         | 1               |
| Carlo/Phönix/23,50       | Triclosan       | 1901006-01       | 1               |
| Cealo/AHD                | Triclosan       | 14F23-B02-295947 | 1               |
| Cealo/Anzag              | Triclosan       | 182537002        | 1               |
| Cealo/Gehe               | Triclosan       | 17149807         | 1               |
| Cealo/Phoenix            | Triclosan       | 192709015        | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 16280801         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 17081723         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 17149809         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 18081403         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 18081405         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 18081416         | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 192709016        | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 21000428003      | 1               |
| Cealo                    | Triclosan       | 71215/1Gie       | 1               |
| Celo/Phonix              | Triclosan       | 16084611         | 1               |
| Crystal pharma/ Ober...  | Triclosan       | 15203603         | 1               |
| DAB 2008                 | Triclosan       | 12003201         | 2               |
| Delta Apotheke           | Triclosan       | 17149822         | 1               |
| E Plus                   | Triclosan       | 16280808         | 1               |
| E Plus                   | Triclosan       | 17081705         | 1               |
| Easy Höchst              | Triclosan       | 17149822         | 1               |
| ebe a                    | Triclosan       | 14121207         | 1               |
| Eigenproduktion          | Triclosan       | 13A11-N03        | 1               |
| EuRho / 30               | Triclosan       | 1401038-01       | 1               |
| EuRho / fiebig           | Triclosan       | 1705011-01       | 1               |
| EuRho / Fiebig           | Triclosan       | 2001027          | 1               |
| EuRho /11                | Triclosan       | 1912002-01       | 1               |
| EuRho Gehe               | Triclosan       | 1801049-01       | 1               |
| EuRho GEHE               | Triclosan       | 1912002-01       | 2               |
| EuRho/ Phoenix           | Triclosan       | 2101029-01       | 1               |
| Eurho/A                  | Triclosan       | 2101029-01       | 2               |
| eurho/AHC                | Triclosan       | 2001027-01       | 1               |
| EuRho/Gehe               | Triclosan       | 1912002-02       | 1               |
| EuRho/Gehe               | Triclosan       | 2001027-01       | 1               |
| EuRho/Noweda             | Triclosan       | 1708025-01       | 2               |
| EuRho/Noweda             | Triclosan       | 1901006-03       | 1               |
| EuRho/Phoenix            | Triclosan       | 1401038-01       | 1               |
| EuRho/Phönix             | Triclosan       | 1307050-01       | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| EuRho/Phönix     | Triclosan       | 1912002-01       | 1               |
| EuRho/Phönix     | Triclosan       | 1912002-02       | 1               |
| Eurho/Phönix     | Triclosan       | 210102901        | 1               |
| Eurho/S          | Triclosan       | 2101029-02       | 1               |
| Eurho/Sanacorp   | Triclosan       | 2101029-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1107030-01       | 2               |
| EuRho            | Triclosan       | 1202018-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1206034-02       | 2               |
| EuRho            | Triclosan       | 1408024-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 151004501        | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1705011-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1708025-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1901006-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1901006-02       | 4               |
| EuRho            | Triclosan       | 1901006-03       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 1912002-01       | 1               |
| euRho            | Triclosan       | 191200204        | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 2101029-01       | 1               |
| EuRho            | Triclosan       | 2101029-02       | 2               |
| EuRhoNoweda      | Triclosan       | 1602003-01       | 1               |
| Euro OCT/Noweda  | Triclosan       | 1501032-02       | 1               |
| Euro OCT         | Triclosan       | 1912002-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       |                  | 13              |
| Euro OTC         | Triclosan       | /19/07/3301      | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | /20/11/6107      | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1107030-01       | 3               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1202018-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1202018-02       | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 120203-02        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1206034-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 120603402        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1206034-02       | 3               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1211025-01       | 11              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 12276023         | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 12276024         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 12276027         | 3               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 12276028         | 5               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1245             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 130301101        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1303011-01       | 5               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1307050-01       | 6               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 13247904         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 13H08-N10        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 140103801        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1401038-01       | 10              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 140603201        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1406032-01       | 10              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1408024-01       | 6               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 14121204         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 14F23-B02-295948 | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1501032-01       | 10              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1501032-02       | 4               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 150500901        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1505009-01       | 12              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15058946         | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1507041-01       | 7               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 151004501        | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1510045-01       | 19              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15150229         | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15203607         | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>        | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Triclosan       | 1550229              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15C10-B06-312981     | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15C10-B06-312982     | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15G07-B03-310036     | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 15G07-B03-310040     | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1602003              | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160200301            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1602003-01           | 29              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 16047002-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160531T              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160700201            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1607002-01           | 34              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160702-01            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 16084614             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160900-02            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 16090005-02          | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1609005-01           | 30              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 160900502            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1609005-02           | 27              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 16280820             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 169005-02            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1701032              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1701032_01           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1701032-01           | 17              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170103202            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1701032-02           | 16              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1701037-01           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170113T1609005-01    | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170132-01            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170501101            | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1705011-01           | 48              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170511-01            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170511-010012276028  | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170526T/1701032-02   | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17080-01             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1708025              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1708025_01           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170802501            | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1708025-01           | 47              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1708025-01P-181001-3 | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1708025-01P181129-4  | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17081703             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17081722             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 170825-01            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 171121T/1705011-01   | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17149806             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17149808             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17149812             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17149815             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 17K02-B06-343548     | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1801049              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1801049-01           | 12              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1801049-21           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 180149-01            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1805001-01           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 18253706             | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-002          | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 190100601            | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-01           | 58              |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Triclosan       | 190100602           | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-02          | 33              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-03          | 17              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-1           | 3               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1901006-1P-190506-2 | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 191006-02           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 19120002-02         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 19120003            | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912001-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002             | 3               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002-001         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 191200201           | 4               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002-01          | 45              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002-02          | 19              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 191200203           | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002-03          | 39              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 1912002-04          | 21              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 19122002-03         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 20001027-01         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2001027-01          | 28              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2101025-01          | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2101029             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 210102901           | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2101029-01          | 32              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2101029-02          | 14              |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2101029-03          | 4               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 21011029-02         | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 2206016-01          | 4               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 3078439             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 4486611             | 2               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 5860088             | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | 700228              | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | CHB1303011-01       | 1               |
| Euro OTC         | Triclosan       | K/00111809334       | 1               |
| Euro UTC         | Triclosan       | 1510045-01          | 1               |
| Euro/Anzag       | Triclosan       | 1607002-01          | 1               |
| Euro/Gehe        | Triclosan       | 1602003-01          | 1               |
| Euro/Noweda      | Triclosan       | 1607002-01          | 1               |
| Euro/Phönix      | Triclosan       | 160900502           | 1               |
| Euro/Phönix      | Triclosan       | 170103201           | 1               |
| Euro/Phönix      | Triclosan       | 1901006             | 2               |
| Euro/Phönix      | Triclosan       | 1912002-02          | 1               |
| Euro/Sanacorp    | Triclosan       | 1701032-01          | 1               |
| Euro/Sanacorp    | Triclosan       | 1912002-01          | 1               |
| Euro             | Triclosan       | 2001027-01          | 1               |
| Euroct/Gehe      | Triclosan       | 1510045-01          | 2               |
| EuRoh/ Gehe      | Triclosan       | 17149821            | 1               |
| EuRoh/ Gehe      | Triclosan       | 1901006-02          | 1               |
| EuRoh/ Gehe      | Triclosan       | 191200202           | 1               |
| EuRoh            | Triclosan       |                     | 1               |
| Euroo/direkt     | Triclosan       | 1705011-01          | 1               |
| Europ Ots Pharma | Triclosan       | 13D02-N02           | 1               |
| EurRho/Gehe      | Triclosan       |                     | 1               |
| EurRho/Noweda    | Triclosan       | 1912002-04          | 1               |
| Fagro/Gehe       | Triclosan       | 13H08-N10           | 1               |
| Fagro/Sanacorp   | Triclosan       | TCS0214037          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       |                     | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 10006226            | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 1006226             | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 10112014C           | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>      | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Fagron           | Triclosan       | 10666066           | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 106666066          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 10J18-N01          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 11238004           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 11777748           | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 11A05-N13          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 11c21-n05          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 11D20-N10          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 11h09-n02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 11H09-N02          | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 11J28-n02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 11J28-N02          | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 11L19-N11          | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 1209213402         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 1214I03402         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 12c21-n05          | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 12C21-N05          | 23              |
| Fagron           | Triclosan       | 12G09-N09          | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 12G09-no9          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 12g17-n04          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 12G17-n04          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 12G17N04           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 12G17-N04          | 30              |
| Fagron           | Triclosan       | 12L06-n01          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 12L06-n01          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 12L06-N01          | 35              |
| Fagron           | Triclosan       | 13092012C          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13a11n03           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13A11N03           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13A11-N03          | 10              |
| Fagron           | Triclosan       | 13A11-N03          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13C10-B06-312981   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13d02-n02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13d02-N02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13D02N02           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13D02-N02          | 66              |
| Fagron           | Triclosan       | 13D02-N-02         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13Do2-N02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13D02-N02          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13h08-n10          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H08N10           | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H08-N10          | 30              |
| Fagron           | Triclosan       | 13H08-N-10         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H08-N100450/1231 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13h09-n01          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H09N01           | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H09-N01          | 60              |
| Fagron           | Triclosan       | 13H09-N011296/2856 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13H09-No1          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-35-289995    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35          | 12              |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35_289995   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289      | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289983   | 10              |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-b35-289984   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18B35289984     | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289984   | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289985   | 12              |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289985   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L-18-B35-289985  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289986  | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18B35289987    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289987  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289988  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289992  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289993  | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-b35-289994  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289994  | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 13L18-B35-289995  | 8               |
| Fagron           | Triclosan       | 14022014C         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02         | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02_295756  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-293852  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295756  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 14f23-b02-295757  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02295757   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295757  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 14f23-b02-295758  | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23B02295758    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295758  | 12              |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295759  | 9               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295760  | 10              |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295761  | 11              |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295762  | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23B02295763    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295763  | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295764  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295765  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295947  | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-295948  | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-2959947 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23B02300219    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-B02-300219  | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F23-Bo2-295947  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 14F-B02-293859    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 151010-B06-312984 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15203604          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15301510          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15607-B03-310035  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-806-312981  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B03-312982  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06         | 5               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06_312980  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10B06310031    | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-310031  | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-310032  | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 15c10-B06-311161  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10B06311161    | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-311161  | 13              |
| Fagron           | Triclosan       | 15c10-b06-312980  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15c10-B06-312980  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-312980  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 15c10-b06-312981  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15c10-B06-312981  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-312981  | 27              |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10B06312982    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-312982  | 14              |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10B06312983    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-312983  | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 15C10-B06-3161    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Fagron           | Triclosan       | 15C-B06-312982    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G01-B03-310038  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G047-B03-0001   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07             | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03         | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03_310037  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-30037   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15g07-b03-310035  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310035  | 9               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310036  | 4               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07B03310037    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310037  | 13              |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310038  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310039  | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07B03310040    | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310040  | 6               |
| Fagron           | Triclosan       | 15G07-B03-310041  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 160614            | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 16084603          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 16084614          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 1609005-02        | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 1708025-01        | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 17081702          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 1710025           | 9               |
| Fagron           | Triclosan       | 17148812          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17149808          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17149814          | 3               |
| Fagron           | Triclosan       | 17149815          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17149817          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 17149819          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17G07-B03-310038  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02             | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06         | 8               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343543  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343544  | 10              |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343545  | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06343546   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343546  | 15              |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343547  | 7               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-343548  | 8               |
| Fagron           | Triclosan       | 17K02-B06-34547   | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 18081414          | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 18082014B         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 18253706          | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 1901006-01        | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 190282002         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 190615A           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 1912002-01        | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 1912002-02        | 2               |
| Fagron           | Triclosan       | 200315B           | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03-2046408 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03-204647  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03-204648  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03-204649  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 20J30-B03-2046-49 | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 21B25-B02         | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 21b25-b02-203393  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 21B25-B02-203393  | 1               |
| Fagron           | Triclosan       | 22B15-B05-218336  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz  | Charge           | Spektren |
|----------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron               | Triclosan | 2513Q-03402      | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 2901313402       | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 2914E-03402      | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 434083           | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 4394083          | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 4516I-03402      | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 5846205          | 2        |
| Fagron               | Triclosan | 6012014E         | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 700228-0005      | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 90000383         | 1        |
| Fagron               | Triclosan | 9000383          | 2        |
| Fagron               | Triclosan | B03-2046409      | 1        |
| Fagron               | Triclosan | C12H7C1302       | 1        |
| Fagron               | Triclosan | K001-1/14/12/823 | 1        |
| Fagron               | Triclosan | TCS0214037       | 2        |
| Fargon/Fönix         | Triclosan | 170817285        | 1        |
| Fargon/Noweda        | Triclosan | 18081414         | 1        |
| Fargon               | Triclosan | 12C21-N05        | 1        |
| fargon               | Triclosan | 12G17-N04        | 1        |
| Fargon               | Triclosan | 13D02-N02        | 2        |
| Fargon               | Triclosan | 14F23-B02-295948 | 1        |
| Fargon               | Triclosan | 4394403          | 1        |
| Faron                | Triclosan | 14F23-B02-300219 | 2        |
| Fiebig               | Triclosan | 15C10-B06-312923 | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 1607002-01       | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 16280811         | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 17149813         | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 17149814         | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 17149819         | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 17149821         | 1        |
| Fiebig               | Triclosan | 18081413         | 2        |
| Fischar/Gehe         | Triclosan | 13D02-N02        | 1        |
| Fragron              | Triclosan | 13D02-N02        | 1        |
| Fragron              | Triclosan | 15G07-B03-310040 | 1        |
| Gaesar & Loretz GmbH | Triclosan | 21000427001      | 2        |
| Gatt-Koller          | Triclosan | 21J01875         | 1        |
| GEHE 17.06.2014      | Triclosan | 14052102         | 1        |
| GEHE 22.04.2014      | Triclosan | 13391804         | 1        |
| Gehe amax            | Triclosan | 15301503         | 1        |
| Gehe/Fragron         | Triclosan | 15C10B06312981   | 2        |
| Gehe                 | Triclosan |                  | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 11J28-N02        | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12145910         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12359104         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12359105         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12359112         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12359114         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 12106-n01        | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 13391804         | 2        |
| Gehe                 | Triclosan | 13391811         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 13A11-N03        | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 13D02-N02        | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 13L18-B35-289992 | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 14052105         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 1408024-01       | 2        |
| Gehe                 | Triclosan | 14121210         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 14121211         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 14205904         | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 14F23B02295947   | 1        |
| Gehe                 | Triclosan | 14F23-B02-295947 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>  | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Gehe                    | Triclosan       | 1505009-01     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 16084614       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 16280801       | 2               |
| Gehe                    | Triclosan       | 16280808       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 16280811       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1701032-01     | 1               |
| GEHE                    | Triclosan       | 1701032-01     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1701032-02     | 1               |
| GEHE                    | Triclosan       | 1701032-02     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1705011-01     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 17081710       | 1               |
| GEHE                    | Triclosan       | 17081710       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 17149806       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 17149809       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 17149816       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 17149820       | 2               |
| GEHE                    | Triclosan       | 17149824       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 18081408       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 18253706       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 18253709       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 18253716       | 1               |
| GEHE                    | Triclosan       | 18253724       | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1901006-01     | 4               |
| Gehe                    | Triclosan       | 190100602      | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1912002-02     | 3               |
| gehe                    | Triclosan       | 1912002-03     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 1912002-03     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 2001027-01     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 21000427003    | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 21000427017    | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 21000428009    | 1               |
| gehe                    | Triclosan       | 210102901      | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 2101029-01     | 3               |
| Gehe                    | Triclosan       | 2101029-02     | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | 22060016-01    | 1               |
| Gehe                    | Triclosan       | Caelo          | 2               |
| Gehe-Fragon             | Triclosan       | 14F23B02300219 | 2               |
| Gehe-Fragon             | Triclosan       | 15G07B03310036 | 2               |
| Geilenkirchen           | Triclosan       | 18253707       | 1               |
| Geilenkirchen           | Triclosan       | 18253711       | 1               |
| Geilenkirchen           | Triclosan       | 192709012      | 1               |
| Gutenberg-Apotheke      | Triclosan       | 13H09-N01      | 2               |
| Gutenberg-Apotheke      | Triclosan       | 13L18-B35      | 1               |
| Henry Lamotte/ Noweda   | Triclosan       | 15203606       | 1               |
| Ichthyol Gesellschaf... | Triclosan       | 1701032-02     | 1               |
| Jenne                   | Triclosan       | 18081417       | 3               |
| Jenne                   | Triclosan       | 1912002-03     | 1               |
| Jenne                   | Triclosan       | 20J30-B03      | 2               |
| Jenne                   | Triclosan       | 21000428010    | 2               |
| Jiangsu EqualChem Co... | Triclosan       | 1710025        | 1               |
| Kehr.09.07.2020         | Triclosan       | 2001027-01     | 1               |
| Kehr                    | Triclosan       | 21000427005    | 1               |
| Kehr                    | Triclosan       | 21000427011    | 1               |
| Klenk                   | Triclosan       | 21000428010    | 1               |
| Klosterring             | Triclosan       | 18081405       | 1               |
| Kremer/Phönix           | Triclosan       | 15/157/T       | 1               |
| Krieger/Euro            | Triclosan       | 2101029-01     | 1               |
| Krieger                 | Triclosan       | 12g17-N04      | 1               |
| Krieger                 | Triclosan       | 2206016-01     | 1               |
| Kumar Organic Produc... | Triclosan       | 182537001      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>       | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Kumar Organic Products | Triclosan       | 192709023        | 1               |
| Kumar Organic/Noweda   | Triclosan       | 15C10-B06        | 1               |
| Kumar/Noweda           | Triclosan       |                  | 1               |
| Kumar/Noweda           | Triclosan       | K0011/19/07/337  | 1               |
| Kumar/Phoenix          | Triclosan       |                  | 2               |
| L12                    | Triclosan       | 16280819         | 1               |
| L12                    | Triclosan       | 1628081917181722 | 1               |
| L12                    | Triclosan       | 18081408         | 1               |
| L30/Alliance           | Triclosan       | 1607002-01       | 1               |
| Midas                  | Triclosan       | 17081714         | 2               |
| Midas                  | Triclosan       | 17081721         | 1               |
| Midas                  | Triclosan       | 17149815         | 1               |
| Midas                  | Triclosan       | 17149819         | 1               |
| Mvda_23.01.2019        | Triclosan       | 18081416         | 1               |
| Nachprüfung            | Triclosan       | AP200710-04      | 1               |
| Nov                    | Triclosan       | 192709011        | 1               |
| Noveda                 | Triclosan       | 18253707         | 1               |
| now                    | Triclosan       | 18257001         | 1               |
| Nowed 18.12.2014       | Triclosan       | 14121210         | 2               |
| Noweda 06.12.2019      | Triclosan       | 18253721         | 1               |
| Noweda 15.7.17         | Triclosan       | 16280817         | 1               |
| Noweda/EuRo            | Triclosan       | 1801049-01       | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 12359107         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 12G17-N04        | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 13247903         | 1               |
| noweda                 | Triclosan       | 13L18-B35-289985 | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 1408024-01       | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 14F23-B02-295765 | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 15203603         | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 15203604         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 16280818         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 1705011-01       | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081703         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081710         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081711         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081714         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081721         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17081724         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17149801         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17149805         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17149815         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17K02-B06        | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 17K02-B06-343547 | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18081413         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18081417         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 182537002        | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18253705         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18253708         | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18253716         | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 18253717         | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 1912002-01       | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 192709007        | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 192709011        | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 192709012        | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 192709022        | 2               |
| Noweda                 | Triclosan       | 21000427007      | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 21000427011      | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 21000428004      | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 21000428009      | 1               |
| Noweda                 | Triclosan       | 21000428020      | 2               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                 | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------------------|-----------|------------------|----------|
| Noweda                    | Triclosan | 2101029-02       | 1        |
| Ph.Eur 8.0                | Triclosan | 17081705         | 1        |
| Phoenix 19.11.14          | Triclosan | 14121207         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 12003202         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 14205903         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 15C10-B06        | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 16084614         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 1609005-02       | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 16280809         | 2        |
| Phoenix                   | Triclosan | 1701032-01       | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 1701032-02       | 1        |
| phoenix                   | Triclosan | 17081707         | 2        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17081709         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17081721         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17081723         | 2        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17081726         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17149809         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17149820         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 17K02-B06-343547 | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18081407         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18081408         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18081414         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253705         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253706         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253708         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253716         | 2        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253717         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253718         | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 18253721         | 3        |
| Phoenix                   | Triclosan | 1901006-01       | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 1912002-02       | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 21000427005      | 1        |
| Phoenix                   | Triclosan | 21000428011      | 2        |
| Phoenix                   | Triclosan | 3417             | 1        |
| Phönix 27.6.2019          | Triclosan | 18253705         | 1        |
| Phönix 5.4.19             | Triclosan | 18253706         | 2        |
| Phönix Berlin / Lamotte   | Triclosan | 17081711         | 1        |
| Phönix Gotha              | Triclosan | 13391807         | 1        |
| Phönix Gotha              | Triclosan | 1408024-01       | 2        |
| Phönix Mvda 3.7.2019      | Triclosan | 18253714         | 1        |
| Phönix/Caesar&Lorenz. ... | Triclosan | 21000428008      | 2        |
| Phönix/Caesar&Lorenz. ... | Triclosan | 21000427005      | 1        |
| Phönix/Eurho              | Triclosan | 2101029-01       | 1        |
| Phönix/Fagon              | Triclosan | 15C10-B06-312981 | 1        |
| Phönix                    | Triclosan |                  | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 12145908         | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 12359109         | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 12359111         | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 12L06-N01        | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 13A11-N03        | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 13H09-N01        | 1        |
| Phonix                    | Triclosan | 13L18-B35        | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 13L18-B35-289985 | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 13L18-B35-289995 | 2        |
| Phönix                    | Triclosan | 13L8-B35         | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 1516A-03402      | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 16280801         | 1        |
| Phönix                    | Triclosan | 16280811         | 2        |
| Phönix                    | Triclosan | 17081710         | 1        |
| phönix                    | Triclosan | 17081712         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant                   | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-----------------------------|-----------|------------------|----------|
| Phönix                      | Triclosan | 17081725         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 17149808         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 17149815         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 17149821         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 17k02-b06-343544 | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 18081415         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 182537001        | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 18253706         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 18253718         | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 18253721         | 2        |
| Phönix                      | Triclosan | 1912002-01       | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 1912002-02       | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 192709004        | 2        |
| Phönix                      | Triclosan | 192709011        | 2        |
| Phönix                      | Triclosan | 192709012        | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 192709018        | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 192709020        | 3        |
| Phönix                      | Triclosan | 21000427006      | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 21000427007      | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 21000427014      | 2        |
| phönix                      | Triclosan | 21000428010      | 1        |
| phönix                      | Triclosan | 2101029          | 1        |
| Phönix                      | Triclosan | 3180             | 1        |
| Raben-Apotheke Mildenau     | Triclosan | 13L18-B35-289984 | 2        |
| Rondell Apotheke            | Triclosan | 11965460         | 1        |
| Röntgen                     | Triclosan | 17K02-B06-343546 | 1        |
| Röntgen                     | Triclosan | 1801049-01       | 1        |
| Röntgen                     | Triclosan | 1912002-03       | 2        |
| Röntgen                     | Triclosan | 2101029-01       | 2        |
| Sana 06.11.14 EK 3,38       | Triclosan | 14121209         | 1        |
| sana corp                   | Triclosan | 12359106         | 1        |
| sanacorb                    | Triclosan | 18253711         | 1        |
| Sanacorp 28.05.2019 5,55EUR | Triclosan | 1901006-01       | 1        |
| Sanacorp WE: 30.04.1...     | Triclosan | 1708025-01       | 1        |
| Sanacorp WE:05.09.16...     | Triclosan | 1602003-01       | 2        |
| Sanacorp                    | Triclosan |                  | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 10666066         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 12359105         | 2        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 12359106         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 13247904         | 2        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 13391807         | 2        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 13D02-N02        | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 13H09-N01        | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 13L18-B35-289987 | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 14052103         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 14121211         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 14121215         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 1505009-01       | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 151004501        | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17081717         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17081725         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149806         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149807         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149808         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149812         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149814         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 17149821         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 18081405         | 2        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 18081415         | 1        |
| Sanacorp                    | Triclosan | 18081416         | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Sanacorp                | Triclosan | 182537001        | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 182537002        | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253702         | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253707         | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253710         | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253711         | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253712         | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 18253714         | 1        |
| sanacorp                | Triclosan | 18253726         | 1        |
| sanacorp                | Triclosan | 1901006-02       | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 1912002-04       | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 192709003        | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 192709022        | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 21000427002      | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 21000428005      | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 26/AKD1          | 1        |
| Sanacorp                | Triclosan | 28/AKD4          | 1        |
| Sonnenberg-Apotheke     | Triclosan | 13L18-B35-289995 | 1        |
| Spangropharm            | Triclosan | 13D02-V02        | 1        |
| triclosan               | Triclosan | 15C10-B06-310032 | 1        |
| WE:02.04.2016 Sanaco... | Triclosan | 15C10-B06-312982 | 3        |

- 215 974 Spektren von 1403 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 599 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triclosan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 410             | 0              | 148 721         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 700             | 0              | 173 543         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 6180            | 8              | 215 974         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5366 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1429 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,8707 % (> 99,8222 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer



die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21509     | 22373              | 3,92                      | 263,33                          |
| 21591     | 22373              | 4,99                      | 262,67                          |
| 21615     | 22373              | 6,55                      | 262,01                          |
| 21856     | 21856              | 0,00                      | 261,95                          |
| 22227     | 22227              | 0,00                      | 262,20                          |
| 22373     | 22373              | 0,00                      | 262,91                          |
| 22987     | 22987              | 0,00                      | 261,70                          |
| 23915     | 22227              | 12,89                     | 261,54                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Trometamol</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20004-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolium

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Trometamol              | 9     | 7     | 217   |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Arginin  | 120,68                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Trometamol | 14050002         | 21358     | 40       | 20140220           |
| Caelo     | Trometamol | 161688           | 22629     | 40       | 20160615*          |
| Caelo     | Trometamol | 16168810         | 23498     | 40       | 20160615           |
| Caelo     | Trometamol | 22000894         | 26112     | 40       | 20220331*          |
| Caelo     | Trometamol | 22000894         | 26112SI   | 20       | 20220331*          |
| Caelo     | Trometamol | 22002697         | 26360     | 40       | 20220921*          |
| Caelo     | Trometamol | 22002697         | 26360SI   | 20       | 20220921*          |
| Caelo     | Trometamol | 23002408         | 26972     | 40       | 20231012*          |
| Euro OTC  | Trometamol | 1803016          | 24063     | 40       | 20180320*          |
| Fagron    | Trometamol | 13E22-N05        | 20856     | 40       | AR-17-FG-016395-01 |
| Fagron    | Trometamol | 18A23-B10-351258 | 24816     | 40       | 20180306           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 731 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Trometamol | 173208           | 23787     | 40       |
| Caelo     | Trometamol | 190887           | 25206     | 40       |
| Caelo     | Trometamol | 20002276         | 25640     | 40       |
| Caelo     | Trometamol | 23000494         | 26709     | 40       |
| Euro OTC  | Trometamol | 2303016          | 26650     | 40       |
| Fagron    | Trometamol | 17A16-B04-334121 | 23516     | 40       |
| Fagron    | Trometamol | 22I20-B05-225357 | 26465     | 40       |
| Fagron    | Trometamol | 17A16-B04-334121 | 23517     | 40       |
| Fagron    | Trometamol | 22I20-B05-225357 | 26465SI   | 20       |

- 173 903 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1438 Spektren von 718 *Apo-Ident*-Kunden aus 225 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 215 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge         | Spektren |
|-----------|------------|----------------|----------|
|           | Trometamol |                | 1        |
|           | Trometamol | 2100283014     | 1        |
|           | Trometamol | 21002838011    | 2        |
|           | Trometamol | 21002838014    | 2        |
|           | Trometamol | 22002697006    | 2        |
|           | Trometamol | 22002697016    | 4        |
|           | Trometamol | 23000494005    | 3        |
| AHD       | Trometamol | 13095910       | 1        |
| AHD       | Trometamol | 17320801       | 1        |
| AHD       | Trometamol | 18197103       | 1        |
| Anzag     | Trometamol | 12113512       | 1        |
| ANZAG     | Trometamol | 12113512       | 1        |
| Anzag     | Trometamol | 13095911       | 1        |
| Bartschat | Trometamol | 190887007      | 1        |
| Bombastus | Trometamol | 17320811       | 1        |
| Bombastus | Trometamol | 18197103       | 1        |
| Caelo     | Trometamol |                | 6        |
| Caelo     | Trometamol | 1001312519     | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 1018U-02519    | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 11160706       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 11160707       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 11160711       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 11160714       | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 1119I-02519    | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 11376005       | 5        |
| Caelo     | Trometamol | 11376006       | 8        |
| Caelo     | Trometamol | 1180116        | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 12113502       | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 12113506       | 9        |
| Caelo     | Trometamol | 12113507       | 3        |
| Caelo     | Trometamol | 12113510       | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 12113511       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 12113512       | 10       |
| Caelo     | Trometamol | 12113515       | 4        |
| Caelo     | Trometamol | 13051401       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 13095901       | 10       |
| Caelo     | Trometamol | 13095902       | 11       |
| Caelo     | Trometamol | 13095905       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 13095910       | 5        |
| Caelo     | Trometamol | 13095911       | 12       |
| Caelo     | Trometamol | 13095912       | 14       |
| Caelo     | Trometamol | 13095913       | 3        |
| Caelo     | Trometamol | 13095915       | 4        |
| Caelo     | Trometamol | 13339103       | 9        |
| Caelo     | Trometamol | 13339107       | 8        |
| Caelo     | Trometamol | 13339108       | 11       |
| Caelo     | Trometamol | 1339103        | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 13C-08-N07     | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 14050002       | 7        |
| Caelo     | Trometamol | 14050003       | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 14050004       | 4        |
| Caelo     | Trometamol | 14050006       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 14332402       | 23       |
| Caelo     | Trometamol | 14332403       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 14332404       | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 14F19B03304293 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge            | Spektren |
|-----------|------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Trometamol | 14F19-B03-304293  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 150703            | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 15070304          | 10       |
| Caelo     | Trometamol | 15070307          | 4        |
| Caelo     | Trometamol | 15070308          | 29       |
| Caelo     | Trometamol | 15070309          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 15070311          | 27       |
| Caelo     | Trometamol | 15094401          | 15       |
| Caelo     | Trometamol | 15094404          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 15277602          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 15377602          | 25       |
| Caelo     | Trometamol | 15377604          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 15377605          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 15377607          | 31       |
| Caelo     | Trometamol | 15377611          | 30       |
| Caelo     | Trometamol | 15377661          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 161013T/15377607  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 161668810         | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 16168801          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 16168807          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 16168810          | 40       |
| Caelo     | Trometamol | 16168810-11417/3  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 16168810-6417/1   | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 16168812          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 16168816          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 16168819          | 18       |
| Caelo     | Trometamol | 16168820          | 27       |
| Caelo     | Trometamol | 16168825          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 1618810           | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 16D14-b-09-328729 | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17020304          | 16       |
| Caelo     | Trometamol | 17053184          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 171978            | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17197804          | 30       |
| Caelo     | Trometamol | 17197806          | 3        |
| Caelo     | Trometamol | 17197809          | 9        |
| Caelo     | Trometamol | 1719804           | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 1730804           | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 173200816         | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17320611          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17320801          | 41       |
| Caelo     | Trometamol | 17320801/1160518  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17320802          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 17320804          | 44       |
| Caelo     | Trometamol | 17320810          | 2        |
| Caelo     | Trometamol | 17320811          | 56       |
| Caelo     | Trometamol | 17320816          | 33       |
| Caelo     | Trometamol | 1732816           | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 17A16-B14         | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18041815          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18081503          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 181016182         | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18197101          | 14       |
| Caelo     | Trometamol | 18197103          | 23       |
| Caelo     | Trometamol | 18197109          | 26       |
| Caelo     | Trometamol | 18197414          | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 1897103           | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18A23-B10-347884  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18A23-B10-349673  | 1        |
| Caelo     | Trometamol | 18H13-B04         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>        | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b> | <b>Spektren</b> |
|-------------------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Caelo                   | Trometamol      | 190502205     | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 190887006     | 2               |
| Caelo                   | Trometamol      | 190887007     | 38              |
| Caelo                   | Trometamol      | 190887009     | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 19088702      | 3               |
| Caelo                   | Trometamol      | 19088705      | 40              |
| Caelo                   | Trometamol      | 19088706      | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 19197103      | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 200002276005  | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 200004247003  | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20002276003   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20002276004   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20002276005   | 34              |
| Caelo                   | Trometamol      | 20002276006   | 28              |
| Caelo                   | Trometamol      | 20002276009   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 2000424016    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20004247002   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20004247003   | 18              |
| Caelo                   | Trometamol      | 20004247010   | 3               |
| Caelo                   | Trometamol      | 20004247016   | 13              |
| Caelo                   | Trometamol      | 2002276005    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 2002276006    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 2004247016    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21000487001   | 42              |
| Caelo                   | Trometamol      | 2100048701    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21002838005   | 9               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21002838011   | 8               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21002838013   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21002838014   | 2               |
| Caelo                   | Trometamol      | 21082013A     | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 213E-02519    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 215I-02519    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 22002697006   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 22002697016   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 23062015B     | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 26111201      | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 27111304      | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 314Q2519      | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 318A-02519    | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 3308          | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 3439          | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 3713E-02519   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 4616M-02519   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 5012M-02519   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 5315I-02519   | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 8031301       | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 8721          | 1               |
| Caelo                   | Trometamol      | 914I-02519    | 1               |
| Caeolo/Sanacorp         | Trometamol      | 18197101      | 1               |
| Caesar & Loretz / Sa... | Trometamol      | 20002276005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 21002838005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 21002838005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 18197101      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 19088705      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 19088705      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 21000487001   | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 21002838005   | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 19088705      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | E300003986    | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH... | Trometamol      | 11160714      | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>    | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 13095902         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/ AHD | Trometamol      | 18197108         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 20002276005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21002838005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 190887007        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 20002276005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Trometamol      | 190887007        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Trometamol      | 19088705         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Trometamol      | 20002276006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Trometamol      | 20004247016      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Trometamol      | 18197103         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/L50  | Trometamol      | 21002838005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 19088705         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21002838005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21002838011      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Phoe | Trometamol      | 190887006        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 190887007        | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 20002276006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21002838005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 17320816         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 190887           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 20004247003      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 22002697006      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 18197103         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 18197103         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Trometamol      | 21000487001      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 14050003         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 17320811         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 18197101         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 18197103         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 18197109         | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 190887006        | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 190887007        | 17              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 19088702         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 19088705         | 11              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20002276005      | 10              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20002276006      | 4               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20004247003      | 7               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20004247010      | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20004247016      | 5               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 20005576005      | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 21000487001      | 19              |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 21002838005      | 8               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Trometamol      | 21002838011      | 3               |
| Caesar & Loretz/Geil...   | Trometamol      | 20004247003      | 1               |
| Caesar & Loretz           | Trometamol      | 16168819         | 1               |
| Caesar / Gehe             | Trometamol      | 15377607         | 1               |
| Caesar Loretz             | Trometamol      | 190887007        | 1               |
| Caesar&Loretz             | Trometamol      | 16168820         | 1               |
| Calo, Hilden/ Phönix      | Trometamol      | 18197109         | 1               |
| Cealo/Anzag               | Trometamol      | 18197103         | 1               |
| Cealo                     | Trometamol      | 2002276005       | 1               |
| Celo/Phönix               | Trometamol      | 16168810         | 1               |
| E300025088                | Trometamol      | 21B15-F03-377086 | 2               |
| Euro OTC                  | Trometamol      | 1203005-02       | 3               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b> | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>       | <b>Spektren</b> |
|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Euro OTC         | Trometamol      | 15070308            | 1               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 15377602            | 1               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 16168810            | 1               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 17197809            | 2               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 17320804            | 1               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 17320816            | 1               |
| Euro OTC         | Trometamol      | 18197101            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 10B26-N05           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 12E25-B40           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 12I27-N03           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 12I27-No3           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 12K14-N05           | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 12k14no5            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 13/19-B02           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 13/19-B02-286158    | 3               |
| Fagron           | Trometamol      | 13/19-B02-293595    | 3               |
| Fagron           | Trometamol      | 13119-B02           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 13C08-N07           | 3               |
| Fagron           | Trometamol      | 13E22-N05           | 5               |
| Fagron           | Trometamol      | 13I19-B02           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 13I19-B02-286158    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 13I19-B02-293595    | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 13119-B02-286158    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 14F19-B03           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 14F19-B03-304293    | 4               |
| Fagron           | Trometamol      | 16(18A23-B10-347884 | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 16D14-B09           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 16d14-b09-328729    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 16D14-B09-328729    | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 17320816            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 17A16-B04           | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 17A16-B04-334121    | 4               |
| Fagron           | Trometamol      | 17A16-B04-337589    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 17A16-B04-340796    | 4               |
| Fagron           | Trometamol      | 17A16-B04-345550    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 18A23-B10-347884    | 3               |
| Fagron           | Trometamol      | 18A23-B10-349673    | 5               |
| Fagron           | Trometamol      | 18A23-B10-351258    | 5               |
| Fagron           | Trometamol      | 18A-23-B10-351258   | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 18H13-B04-363961    | 3               |
| Fagron           | Trometamol      | 18H13-B04-363962    | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 18H13-B04-370289    | 4               |
| Fagron           | Trometamol      | 20H05-F06-373066    | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 20H05-F06-373351    | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 21E18-B03-215278    | 6               |
| Fagron           | Trometamol      | 21I30-B05           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 220728(E300025088)  | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 294101              | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 3377086             | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 610I-02519          | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 8386E050            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 8386H037            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | 8386J009            | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | 8386K059            | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | E300003986          | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | E300021548          | 2               |
| Fagron           | Trometamol      | E30021548           | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | F06-3730607         | 1               |
| Fagron           | Trometamol      | TM284375698         | 1               |
| fargon/gehe      | Trometamol      | 17K23-B04-355709    | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz   | Charge           | Spektren |
|--------------------------|------------|------------------|----------|
| Fargon/Kehr              | Trometamol | 17A16-B04-337589 | 1        |
| Fiebig                   | Trometamol | 16168825         | 1        |
| Fiebig                   | Trometamol | 17320804         | 1        |
| Gatt-Koller              | Trometamol | 1801776          | 1        |
| Gatt-Koller              | Trometamol | 1804167          | 1        |
| Gehe 04.11.21 EK:6,97EUR | Trometamol | 211105TR         | 1        |
| Gehe/Fragron             | Trometamol | 18A23-B10        | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 11025103         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 11160708         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 13E22-N05        | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 15070311         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 15377611         | 1        |
| GEHE                     | Trometamol | 16168810         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 17020304         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 17A16-B04-345550 | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 1819701          | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 18197101         | 1        |
| GEHE                     | Trometamol | 18A23-B10        | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 190887007        | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 19088705         | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 21000487001      | 1        |
| Gehe                     | Trometamol | 21002838005      | 1        |
| Jenne                    | Trometamol | 17320811         | 1        |
| Klenk                    | Trometamol | 13095902         | 2        |
| Krieger am 17.08.2018    | Trometamol | 17320801         | 1        |
| Merck                    | Trometamol | 8386F017         | 1        |
| Merck                    | Trometamol | E300000206913    | 2        |
| Midas                    | Trometamol | 17197804         | 1        |
| Nachprüfung              | Trometamol | 3082019-2        | 1        |
| Noweda                   | Trometamol | 11376005         | 1        |
| Noweda                   | Trometamol | 18197101         | 1        |
| Noweda                   | Trometamol | 19088705         | 1        |
| Noweda                   | Trometamol | 21002838011      | 1        |
| Phoenix Hannover         | Trometamol | 20002276006      | 1        |
| Phoenix/Cealo            | Trometamol | 16168825         | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 16168819         | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 17197804         | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 17320804         | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 18197109         | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 3039             | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 3114             | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 3218             | 1        |
| Phoenix                  | Trometamol | 3409             | 1        |
| Phönix Gotha             | Trometamol | 13/19-B02-286158 | 1        |
| Phönix Gotha             | Trometamol | 1319-B02-286158  | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 12113512         | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 13095912         | 2        |
| Phönix                   | Trometamol | 14332402         | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 16168819         | 1        |
| phönix                   | Trometamol | 17197804         | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 17197804         | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 17320804         | 2        |
| Phönix                   | Trometamol | 17320816         | 1        |
| Phönix                   | Trometamol | 20002276005      | 1        |
| PHÖNIX                   | Trometamol | 20004247003      | 1        |
| phönix                   | Trometamol | 21002838005      | 1        |
| Post Apotheke            | Trometamol | 18197101         | 1        |
| Röntgen                  | Trometamol | 17320801         | 1        |
| Sanacorp                 | Trometamol | 12113506         | 1        |
| Sanacorp                 | Trometamol | 13095912         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz   | Charge      | Spektren |
|-------------------------|------------|-------------|----------|
| Sanacorp                | Trometamol | 15377602    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 16168820    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 17197809    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 17320804    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 18197103    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 21000487001 | 3        |
| Sanacorp                | Trometamol | 22002697006 | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 3686G018    | 1        |
| Sanacorp                | Trometamol | 8386H037    | 1        |
| Sanocorp WE:21.05.16... | Trometamol | 15070311    | 2        |
| Spangro 25.02.2019      | Trometamol | 18197101    | 1        |
| vwr chemicals           | Trometamol | E300027934  | 1        |

- 220 724 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 086 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Trometamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 400             | 0              | 148 731         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 340             | 0              | 173 903         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1438            | 0              | 220 724         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,5000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,2353 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 100,0000 % (> 99,5828 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20856     | 20856              | 0,00                      | 230,11                          |
| 21358     | 26112              | 5,99                      | 214,93                          |
| 22629     | 22629              | 0,00                      | 219,82                          |
| 23498     | 22629              | 10,75                     | 241,42                          |
| 24063     | 24063              | 0,00                      | 227,97                          |
| 24816     | 22629              | 9,85                      | 223,29                          |
| 26112     | 26112              | 0,00                      | 216,76                          |
| 26360     | 26360              | 0,00                      | 209,38                          |
| 26972     | 26972              | 0,00                      | 241,70                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tropicamid</b>                                               |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20598-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tropicamid              | 6     | 5     | 47    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                   | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------|--------------------------------------------------------|
| Atropinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Ipratropiumbromid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 130,16                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Euro OTC  | Tropicamid | 2001016          | 25299     | 40       | 20200807*          |
| Euro OTC  | Tropicamid | 2106001          | 25709     | 50       | 20210720*          |
| Fagron    | Tropicamid | 14D23-B04-293294 | 21685     | 60       | AR-15-FG-001641-01 |
| Fagron    | Tropicamid | 16G19-B05-324829 | 22885     | 40       | 20160905           |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-341322 | 23982     | 40       | 1807428            |
| Fagron    | Tropicamid | 21A11-F03-376917 | 25665     | 50       | 20210120           |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 851 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 300 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz   | Charge              | Proben-ID            | Spektren |
|--------------|------------|---------------------|----------------------|----------|
| Audor Pharma | Tropicamid | APFP/TD003/09/17/TR | 23983                | 40       |
| Euro OTC     | Tropicamid | 2203001             | 26043                | 40       |
| Euro OTC     | Tropicamid | 2204015             | 26223                | 40       |
| Fagron       | Tropicamid | 17D25-B07-336833    | 23506                | 40       |
| Fagron       | Tropicamid | 18H14-B06-362792    | 25367                | 40       |
| Euro OTC     | Tropicamid | 2106001             | 25709SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC     | Tropicamid | 2203001             | 26043SI              | 40       |
| Euro OTC     | Tropicamid | 2204015             | 26223SI              | 40       |
| Fagron       | Tropicamid | 21A11-F03-376917    | 25665SI <sup>†</sup> | 10       |

- 173 943 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 117 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 47 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz   | Charge            | Spektren |
|-----------|------------|-------------------|----------|
| ALH       | Tropicamid | 15F18-B04-310971  | 1        |
| Caelo     | Tropicamid | 17J06-B04-348766  | 1        |
| Euro OTC  | Tropicamid | 2001016-01        | 1        |
| Euro OTC  | Tropicamid | 2106001-01        | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 1/06/2000         | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 12F18-N06         | 4        |
| Fagron    | Tropicamid | 12104-n03         | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 14D23B04293294    | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 14104-b02-315694  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 14L04B02315694    | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 14L04-B02-315694  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 15F18-B04         | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 15F18-B04-308977  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 15F18B04312001    | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 15F18-B04-312001  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 17D25-B07-336833  | 6        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04         | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-341323  | 5        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-343279  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-348766  | 4        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-352344  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 17J06-B04-354804  | 3        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H014-B06-357220 | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06         | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-357220  | 5        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-359927  | 6        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-362475  | 3        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-362476  | 8        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-362792  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-362794  | 7        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-362796  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-363716  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 18H14-B06-369986  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 2/05/1008         | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 20021302          | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 20C06F03-3699807  | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | 20C06-F03-369987  | 3        |
| Fagron    | Tropicamid | 20C06-F03-371990  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 21H13-B17-213648  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 21H13-B17-216490  | 6        |
| Fagron    | Tropicamid | 21J15-B04-216491  | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | 23071508          | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | B06-3627902       | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | B06-3627904       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------|
| Fagron    | Tropicamid | B06-362794       | 1        |
| Fagron    | Tropicamid | F03-3699807      | 2        |
| Fagron    | Tropicamid | FP/TD/003/09/17  | 1        |
| Gehe      | Tropicamid | 15F18-B04        | 1        |
| Gehe      | Tropicamid | 15F-18B-04       | 1        |
| GEHE      | Tropicamid | 18H14-B06        | 2        |
| Phoenix   | Tropicamid | 14L04-B02        | 2        |
| PHÖNIX    | Tropicamid | 16G19-B05-324829 | 1        |
| PHÖNIX    | Tropicamid | 17J06-B04        | 5        |

- 222 045 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 259 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tropicamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 280             | 0              | 148 851         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 300             | 0              | 173 943         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 116             | 1              | 222 045         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,8571 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,1453 % (> 96,5812 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 21685     | 21685                  | 0,00                         | 220,03                             |
| 22885     | 23982                  | 11,27                        | 218,61                             |
| 23982     | 23982                  | 0,00                         | 221,47                             |
| 25299     | 25299                  | 0,00                         | 219,42                             |
| 25665     | 25709                  | 5,18                         | 217,43                             |
| 25709     | 25709                  | 0,00                         | 218,38                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Tryptophan**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20336-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Tryptophan; L-Tryptophan; Tryptophanum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tryptophan              | 7     | 6     | 11    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                           |
|------------|----------------------------------------------|
| Oxitriptan | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 194,16                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz   | Charge  | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------|---------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Tryptophan | 1506003 | 21866     | 60       | 20150630*  |
| Euro OTC  | Tryptophan | 1506003 | 21871     | 60       | 20150630*  |
| Euro OTC  | Tryptophan | 1712006 | 23876     | 40       | 20180105*  |
| Euro OTC  | Tryptophan | 1910016 | 24972     | 40       | 20191106*  |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2004025 | 25259     | 40       | 20200720*  |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2203027 | 26051     | 40       | 20220413*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Tryptophan | 14B05-B32-293485 | 21784     | 60       | AR-15-FG-009473-01 |
| Fagron    | Tryptophan | 17G19-B01-343931 | 23998     | 40       | 20170919           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 270 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz   | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Tryptophan | 1806006          | 24144                | 40       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 1812002          | 24426                | 40       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 1906018          | 24795                | 40       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2009041          | 25421                | 40       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2302015          | 26638                | 40       |
| Fagron    | Tryptophan | 16E11-B03-322919 | 23195                | 40       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2203027          | 26051SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Tryptophan | 2302015          | 26638SI              | 20       |

- 173 973 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant   | Substanz   | Charge     | Spektren |
|-------------|------------|------------|----------|
| Caelo       | Tryptophan | 131046     | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 1307004-01 | 2        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 150600302  | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 1506003-03 | 2        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 1712006-01 | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 180600601  | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 190601801  | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 2000402501 | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 2004025-01 | 1        |
| Euro OTC    | Tryptophan | 2203027-01 | 1        |
| euroct/gehe | Tryptophan | 1212010-01 | 5        |

- 222 145 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 297 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tryptophan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 270             | 0              | 173 973         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 17              | 0              | 222 145         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.



|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,7778 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21784     | 21784              | 0,00                      | 332,70                          |
| 21866     | 21866              | 0,00                      | 332,69                          |
| 21871     | 21871              | 0,00                      | 331,49                          |
| 23876     | 23876              | 0,00                      | 333,06                          |
| 23998     | 24972              | 4,55                      | 334,87                          |
| 24972     | 24972              | 0,00                      | 333,16                          |
| 25259     | 25259              | 0,00                      | 329,83                          |
| 26051     | 26051              | 0,00                      | 327,77                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tyrosin</b>                                                  |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21574-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tyrosin; L-Tyrosin; Tyrosinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tyrosin                 | 6     | 2     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Cystin             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------|------------------------|--------------------------------|
| Threonin | 113,06                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Tyrosin  | 2204019          | 26095     | 40       | 20220519*  |
| Euro OTC  | Tyrosin  | 2204019          | 26095SI   | 20       | 20220519*  |
| Fagron    | Tyrosin  | 13G24-N22        | 21574     | 60       | 1411030    |
| Fagron    | Tyrosin  | 16B26-B01-322911 | 23533     | 40       | 20160324   |
| Fagron    | Tyrosin  | 18E15-B02-359934 | 24692     | 40       | 20181001   |
| Fagron    | Tyrosin  | 22B07-B15-221081 | 26166     | 40       | 20220602   |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Tyrosin  | 22B07-B15-221081 | 26166SI   | 20       | 20220602   |
| Fagron    | Tyrosin  | 22H12-B03-222150 | 26388     | 40       | 20220927   |
| Fagron    | Tyrosin  | 22H12-B03-222150 | 26388SI   | 20       | 20220927   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Tyrosin  | 17B06-B03-338139 | 24008     | 40       |
| Fagron    | Tyrosin  | 19I20-F02-365384 | 25749     | 50       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
| Euro OTC  | Tyrosin  | 2204019-01  | 1        |
| Euro OTC  | Tyrosin  | L1210050-01 | 1        |
| Euro OTC  | Tyrosin  | L1401037    | 1        |
| Euro OTC  | Tyrosin  | L1506022-02 | 1        |
| Euro OTC  | Tyrosin  | L1506022-05 | 1        |

- 222 157 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrosin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 0              | 222 157         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8999 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21574     | 21574              | 0,00                      | 209,14                          |
| 23533     | 26095              | 7,99                      | 211,96                          |
| 24692     | 26095              | 13,58                     | 212,64                          |
| 26095     | 26095              | 0,00                      | 212,32                          |
| 26166     | 26095              | 14,93                     | 213,25                          |
| 26388     | 26095              | 15,22                     | 213,31                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Tyrothricin</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20732-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Tyrothricin             | 3     | 2     | 14    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                    | Art der Abgrenzung                                     |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Bacitracin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Colistinsulfat     | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Erythromycin       | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Gramicidin         | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Polymyxin-B-sulfat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 02](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Gramicidin           | 54,47                  | 49,09                          |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Methylprednisolon    | >50                    | 71,34                          |
| Fluocinolonacetonid  | >50                    | 85,25                          |
| Betamethason         | >50                    | 98,74                          |
| Triamcinolonacetonid | >50                    | 105,21                         |
| Prednisolon          | >50                    | 111,50                         |
| Dexamethason         | >50                    | 131,65                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Fagron    | Tyrothricin | 12K14-N01        | 20732     | 40       | 1509178            |
| Fagron    | Tyrothricin | 12K14-N01        | 21683     | 60       | AR-15-FG-001172-01 |
| Fagron    | Tyrothricin | 14A23-B05-294146 | 21876     | 60       | AR-15-FG-015005-01 |
| Fagron    | Tyrothricin | 19C05-B01-370262 | 25183     | 40       | 20200511           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 931 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Tyrothricin | 17E09-B03-341231 | 23742     | 40       |
| Fagron    | Tyrothricin | 20L15-F03-376267 | 26066     | 40       |
| Fagron    | Tyrothricin | 20L15-F03-376267 | 26066SI   | 10       |

- 174 153 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 28 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant       | Substanz    | Charge           | Spektren |
|-----------------|-------------|------------------|----------|
| Fagron          | Tyrothricin | 13A14-N04        | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 15A06-B02-3005   | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 15A06-B02-303893 | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 15a06-B02-323005 | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 15A06-B02-323005 | 5        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09-B03        | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09-B03-341231 | 2        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09-B03-350209 | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09-B03-351982 | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09B03352743   | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 17E09-B03-352743 | 5        |
| Fagron          | Tyrothricin | 19C05-B01370262  | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 19C05-B01-370262 | 1        |
| Fagron          | Tyrothricin | 19C05-B01-370998 | 3        |
| Fagron          | Tyrothricin | B2500226         | 2        |
| Parthe Apotheke | Tyrothricin | 171/19           | 1        |

- 222 134 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 292 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrothricin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 200             | 0              | 148 931         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 90              | 0              | 174 153         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 28              | 0              | 222 134         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,0000 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 93,3333 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 78,5714 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20732     | 20732              | 0,00                      | 96,15                           |
| 21683     | 21683              | 0,00                      | 97,77                           |
| 21876     | 21876              | 0,00                      | 91,75                           |
| 25183     | 21876              | 12,90                     | 93,00                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Ubidecarenon                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20392-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Coenzym Q10; Ubidecarenonum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Ubidecarenon            | 11    | 13    | 29    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 05](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz             | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------|------------------------|--------------------------------|
| Progesteron          | 133,89                 | 101,01                         |
| ⋮                    | ⋮                      | ⋮                              |
| Fusidinsäure         | >50                    | 115,97                         |
| Spironolacton        | >50                    | 117,32                         |
| Povidon-Iod          | >50                    | 133,85                         |
| Testosteronpropionat | >50                    | 139,66                         |
| Povidon              | >50                    | 196,68                         |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Ubidecarenon | 14004504         | 21388     | 60       | AR-15-FG-009220-01 |
| Caelo     | Ubidecarenon | 17209402         | 23580     | 40       | 20170823           |
| Caelo     | Ubidecarenon | 17209402         | 23581     | 40       | 20170823           |
| Caelo     | Ubidecarenon | 172094           | 23647     | 35       | 20170823*          |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1205029-01       | 21247     | 40       | 20121009           |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1605030          | 22696     | 40       | 20160623*          |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1703026          | 23127     | 40       | 20170406*          |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1801019          | 23881     | 40       | 20180126*          |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2004036          | 25282     | 40       | 20200618*          |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2010017          | 25544     | 40       | 20210108*          |
| Fagron    | Ubidecarenon | 16G26-B01-331742 | 23161     | 40       | 20170110           |
| Fagron    | Ubidecarenon | 18J24-B01-357225 | 24688     | 40       | 20181121           |



## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 495 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 148 636 Spektren aus insgesamt 2738 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 600 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Ubidecarenon | 182298           | 24281     | 40       |
| Caelo     | Ubidecarenon | 21002685002      | 25975     | 40       |
| Caelo     | Ubidecarenon | 22002474         | 26351     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1802025          | 24074     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1804020          | 24116     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1810012          | 24305     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 1902030          | 24630     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2003002          | 25142     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2101025          | 25541     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2110011          | 25894     | 50       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2205006          | 26191     | 40       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2303015          | 26642     | 40       |
| Fagron    | Ubidecarenon | 21K09-B08-215716 | 26075     | 40       |
| Caelo     | Ubidecarenon | 21002685002      | 25975SI   | 10       |
| Caelo     | Ubidecarenon | 22002474         | 26351SI   | 20       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2110011          | 25894SI   | 10       |
| Euro OTC  | Ubidecarenon | 2205006          | 26191SI   | 20       |
| Fagron    | Ubidecarenon | 21K09-B08-215716 | 26075SI   | 10       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 643 Spektren aus insgesamt 3454 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz     | Charge           | Spektren |
|----------------------|--------------|------------------|----------|
| Audor Pharma         | Ubidecarenon | APSCFQ150614C    | 1        |
| Audor Pharma         | Ubidecarenon | APSZFQ150614C    | 1        |
| Audor Pharma         | Ubidecarenon | APSZFQ170617C    | 1        |
| Caelo                | Ubidecarenon | 18048401         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Ubidecarenon | 20003319001      | 1        |
| Dr. Behr             | Ubidecarenon | WE18020018       | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1014E-07029      | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1403020-02       | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1515M-07029      | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1605030-01       | 3        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1801019-01       | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1802025-01       | 4        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1804020-01       | 1        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1810012-01       | 2        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1902030-01       | 3        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | 1902030-02       | 3        |
| Euro OTC             | Ubidecarenon | L1403020-01      | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 14E12-B06-293861 | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 14H26-B04-298244 | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 16B10-B05-327606 | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 16G26-B01        | 3        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 16G26-B01-344334 | 2        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 18A16-B03        | 2        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 18a16-b03-351350 | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 18A16-B03-351350 | 1        |
| Fagron               | Ubidecarenon | 18J24-B01        | 1        |
| Fragon               | Ubidecarenon | 18J24-B01-362124 | 1        |
| Sanacorp             | Ubidecarenon | 2004036-02       | 1        |
| Sanacorp             | Ubidecarenon | 2101025-01       | 1        |
| Sanacorp             | Ubidecarenon | 51-1911123       | 1        |

- 222 118 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 279 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ubidecarenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 495             | 0              | 148 636         |
| Typ B | 0              | 600             | 0              | 173 643         |
| Typ C | 0              | 42              | 2              | 222 118         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,7879 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 95,4545 % (> 88,6364 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21247     | 21388              | 6,26                      | 136,15                          |
| 21388     | 21388              | 0,00                      | 136,61                          |
| 22696     | 22696              | 0,00                      | 140,35                          |
| 23127     | 23127              | 0,00                      | 137,90                          |
| 23161     | 23127              | 2,26                      | 136,64                          |
| 23580     | 22696              | 4,77                      | 133,89                          |
| 23581     | 21388              | 4,92                      | 134,28                          |
| 23647     | 23647              | 0,00                      | 137,19                          |
| 23881     | 23881              | 0,00                      | 139,20                          |
| 24688     | 23881              | 5,66                      | 137,22                          |
| 25282     | 25282              | 0,00                      | 139,14                          |
| 25544     | 25544              | 0,00                      | 139,07                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | Uridin                                                          |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20744-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

## Anwendbare Dokumente

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 978-3-7692-8115-6 | <i>Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023</i> [3] |
| Komm2.2.40        | <i>Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident</i> [4]       |
| AA004             | <i>Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates</i>     |

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Uridin                  | 3     | 1     | 28    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Uridin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|            | Art der Abgrenzung                                     |
|------------|--------------------------------------------------------|
| Gramicidin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 89,23                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|--------------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Audor Pharma | Uridin   | APIB160018211AU  | 23529     | 40       | 20161118   |
| Fagron       | Uridin   | 11G07-N04        | 20744     | 60       | 1402481    |
| Fagron       | Uridin   | 13K18-B31-288497 | 21895     | 60       | 20131129   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 148 971 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant    | Substanz | Charge        | Proben-ID | Spektren |
|--------------|----------|---------------|-----------|----------|
| Audor Pharma | Uridin   | APIB1600169AU | 23507     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

### Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 106 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant              | Substanz | Charge              | Spektren |
|------------------------|----------|---------------------|----------|
| Audor Pharma           | Uridin   |                     | 1        |
| Audor Pharma           | Uridin   | AP3015              | 1        |
| Audor Pharma           | Uridin   | AP30514IB1500001AXU | 4        |
| Audor Pharma           | Uridin   | AP30514U            | 5        |
| Audor Pharma           | Uridin   | AP721060040/5U      | 2        |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB1400280AU       | 1        |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB16001169        | 1        |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB1600169         | 2        |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB1600169AU       | 41       |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB1600169AU/Re    | 1        |
| Audor Pharma           | Uridin   | APIB1600182AU       | 8        |
| Audor Pharma           | Uridin   | IB1600169AU         | 3        |
| Aufor/AHD              | Uridin   | AP30514IB1500001AXU | 1        |
| Caelo                  | Uridin   | AP1600169AU         | 1        |
| Caelo                  | Uridin   | IB1600169A          | 1        |
| Euro OTC               | Uridin   | APIB1600169AU       | 2        |
| Fagron                 | Uridin   | 11G07-N04           | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 12091402            | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 13D08-N26           | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 13D29-N06           | 3        |
| Fagron                 | Uridin   | 13K18-B31           | 4        |
| Fagron                 | Uridin   | 14051405            | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 14F02-B09           | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 14F02-B09-305467    | 7        |
| Fagron                 | Uridin   | 16101301            | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 22041301            | 1        |
| Fagron                 | Uridin   | 721110090           | 4        |
| Fagron                 | Uridin   | APIB16000169au      | 1        |
| Phönix                 | Uridin   | 721010040           | 1        |
| Roth / Roth            | Uridin   | 410301476           | 1        |
| Sanacorp               | Uridin   | AP721060040/5U      | 1        |
| Sanacorp               | Uridin   | APIB1600169AU       | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll | Uridin   | 54/11               | 1        |

- 222 056 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 279 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Uridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 160             | 0              | 148 971         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 105             | 1              | 222 056         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:



|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 96,2500 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,0566 % (> 96,2264 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 20744     | 20744              | 0,00                      | 187,77                          |
| 21895     | 20744              | 7,75                      | 187,71                          |
| 23529     | 20744              | 10,71                     | 190,26                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Valin</b>                                                    |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20405-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Valin; L-Valin; Valinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Valin                   | 7     | 12    | 14    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Valin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Alanin   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Leucin   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Vanillin | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Valin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 13](#)

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Valin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                  | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Isoleucin                 | 65,32                  | –                              |
| ⋮                         | ⋮                      | ⋮                              |
| Levocarnitin              | >50                    | 36,42                          |
| Oxybutyninhydrochlorid    | >50                    | 119,00                         |
| Cyproteronacetat          | >50                    | 155,34                         |
| Prednicarbat              | >50                    | 171,07                         |
| Capsaicin                 | >50                    | 188,13                         |
| Natriumcitrat             | >50                    | 228,44                         |
| Amitriptylinhydrochlorid  | >50                    | 311,49                         |
| Norethisteronacetat       | >50                    | 346,64                         |
| Methoxsalen               | >50                    | 372,66                         |
| Tetracain                 | >50                    | 386,20                         |
| Pyridoxal-5-phosphat      | >50                    | 411,99                         |
| Alfatradiol               | >50                    | 466,81                         |
| Chininhydrochlorid        | >50                    | 536,52                         |
| Ciprofloxacinhydrochlorid | >50                    | 654,37                         |
| Heparin-Natrium           | >50                    | 795,27                         |
| Triclosan                 | >50                    | 1763,52                        |
| Amifampridin              | >50                    | 2454,04                        |
| Saccharose                | >50                    | 2501,17                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Valin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Valin    | 1604055          | 22571     | 40       | 20160601*  |
| Euro OTC  | Valin    | 1701026          | 23131     | 40       | 20170222*  |
| Euro OTC  | Valin    | 1904006          | 24611     | 40       | 20190423*  |
| Euro OTC  | Valin    | 1909028          | 24971     | 40       | 20191015*  |
| Euro OTC  | Valin    | 2004021          | 25169     | 40       | 20200505*  |
| Euro OTC  | Valin    | 2006020          | 25335     | 40       | 20200814*  |
| Fagron    | Valin    | 15A14-B07-307756 | 21953     | 60       | 9198       |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2742 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 530 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz | Charge  | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|---------|-----------|----------|
| Euro OTC  | Valin    | 1609009 | 22799     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1705017 | 23426     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1710003 | 23770     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1712005 | 23867     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1803017 | 24091     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1805014 | 24119     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 1809027 | 24304     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2009046 | 25422     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2201022 | 25962     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2205007 | 26190     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2301008 | 26574     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2308006 | 26880     | 40       |
| Euro OTC  | Valin    | 2201022 | 25962SI   | 10       |
| Euro OTC  | Valin    | 2205007 | 26190SI   | 20       |
| Euro OTC  | Valin    | 2301008 | 26574SI   | 20       |

- 173 713 Spektren aus insgesamt 3455 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge           | Spektren |
|-----------|----------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Valin    | 1604055-01       | 2        |
| Euro OTC  | Valin    | 1710003-01       | 1        |
| Euro OTC  | Valin    | 1805014-01       | 1        |
| Euro OTC  | Valin    | 1805014-02       | 2        |
| Euro OTC  | Valin    | 2006020-01       | 3        |
| Euro OTC  | Valin    | 2009045-03       | 1        |
| Euro OTC  | Valin    | 2009046-01       | 2        |
| Euro OTC  | Valin    | 2009046-03       | 1        |
| Euro OTC  | Valin    | L1309029-02      | 1        |
| Fagron    | Valin    | 121259           | 1        |
| Fagron    | Valin    | 13B13-N05        | 1        |
| Fagron    | Valin    | 17B27-B03-336205 | 1        |
| Fagron    | Valin    | 17H14-B04        | 1        |
| Fagron    | Valin    | 20B12-B02-196844 | 1        |

- 222 143 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 294 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Valin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 530             | 0              | 173 713         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 18              | 1              | 222 143         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8679 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21953     | 21953              | 0,00                      | 100,18                          |
| 22571     | 22571              | 0,00                      | 100,47                          |
| 23131     | 23131              | 0,00                      | 101,29                          |
| 24611     | 24611              | 0,00                      | 97,94                           |
| 24971     | 24971              | 0,00                      | 99,24                           |
| 25169     | 25169              | 0,00                      | 104,03                          |
| 25335     | 25335              | 0,00                      | 102,36                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

## IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Vancomycinhydrochlorid</b>                                   |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 21748-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

### Relevante Substanznamen

Vancomycinhydrochlorid; Vancomycini hydrochloridum

### Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

### Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

### Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

### Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vancomycinhydrochlorid  | 10    | 6     | 5     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                            | Art der Abgrenzung                                     |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Clindamycinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Oxytetracyclinhydrochlorid | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Tetracyclinhydrochlorid    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat         | 48,94                  | –                              |
| Riboflavinphosphat-Natrium | 68,32                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant    | Substanz               | Charge         | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|--------------|------------------------|----------------|-----------|----------|--------------------|
| Audor Pharma | Vancomycinhydrochlorid | APHAP1609006EV | 23532     | 40       | AR-18-FG-000670-01 |
| Euro OTC     | Vancomycinhydrochlorid | 1407047-01     | 21748     | 60       | AR-15-FG-008950-01 |
| Euro OTC     | Vancomycinhydrochlorid | 1506029        | 21826     | 60       | AR-15-FG-009077-01 |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|------------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1610038          | 22878     | 40       | 20161208*  |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1810013          | 24325     | 40       | 20181029*  |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1908025          | 24854     | 40       | 20190923*  |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2002019          | 25269     | 40       | 20200629*  |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2203002          | 26048     | 40       | 20220419*  |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 17I18-B08-340944 | 24010     | 40       | 20171109   |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 18L18-B02-359948 | 24696     | 40       | 20190207   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 148 691 Spektren aus insgesamt 2739 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1604037          | 22891                | 40       |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1812005          | 24421                | 40       |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1902014          | 24492                | 40       |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2211001          | 26525                | 40       |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 22G01-B07-221838 | 26383                | 40       |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 23G06-B01-230986 | 26988                | 40       |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2203002          | 26048SI <sup>†</sup> | 10       |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2211001          | 26525SI              | 20       |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 22G01-B07-221838 | 26383SI              | 20       |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 173 953 Spektren aus insgesamt 3460 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-----------|------------------------|------------------|----------|
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 1902014-01       | 2        |
| Euro OTC  | Vancomycinhydrochlorid | 2101015-01       | 1        |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 20G16-F07        | 1        |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 21G16-B01-217709 | 2        |
| Fagron    | Vancomycinhydrochlorid | 21G16-B01        | 1        |

- 222 155 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 303 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vancomycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 440             | 0              | 148 691         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 290             | 0              | 173 953         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5               | 2              | 222 155         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6364 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8998 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21748     | 21748              | 0,00                      | 110,90                          |
| 21826     | 21826              | 0,00                      | 89,11                           |
| 22878     | 22878              | 0,00                      | 101,61                          |
| 23532     | 23532              | 0,00                      | 88,22                           |
| 24010     | 23532              | 27,98                     | 93,55                           |
| 24325     | 24325              | 0,00                      | 89,00                           |
| 24696     | 26048              | 11,74                     | 102,23                          |
| 24854     | 24854              | 0,00                      | 114,34                          |
| 25269     | 25269              | 0,00                      | 102,53                          |
| 26048     | 26048              | 0,00                      | 108,69                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Vanillin</b>                                                 |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20204-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Vanillin                | 6     | 3     | 57    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                 | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Valin           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Vaselin, gelbes | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz              |
| Vaselin, weißes | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz              |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Natriumcromoglicat | 98,66                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Vanillin | 14044413 | 21737     | 60       | 20140227           |
| Caelo     | Vanillin | 15135302 | 21924     | 60       | AR-17-FG-022168-03 |
| Caelo     | Vanillin | 160895   | 22484     | 60       | 20160421*          |
| Caelo     | Vanillin | 191201   | 24719     | 40       | 20190515*          |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge    | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|-----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Vanillin | 22001135  | 26109     | 40       | 20220408*  |
| Fagron    | Vanillin | 13J01-N07 | 21738     | 60       | 20130926   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 811 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|----------|----------|----------------------|----------|
| Caelo     | Vanillin | 171172   | 23308                | 40       |
| Caelo     | Vanillin | 17117201 | 23561                | 40       |
| Caelo     | Vanillin | 173088   | 23805                | 40       |
| Caelo     | Vanillin | 22001135 | 26109SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 218 Spektren von 170 *Apo-Ident*-Kunden aus 61 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 57 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Spektren |
|-----------|----------|-------------|----------|
|           | Vanillin | 21001092003 | 1        |
|           | Vanillin | 22001135004 | 1        |
| Anzag     | Vanillin | 12H09-N06   | 1        |
| Anzag     | Vanillin | 16089508    | 1        |
| Caelo     | Vanillin |             | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 10066811    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 10066830    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 1089501     | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 112901      | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 12071401    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 12079407    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 12079410    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 12079412    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 12079417    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 12079424    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 12079428    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 14044419    | 3        |
| Caelo     | Vanillin | 15135302    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 1514006     | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 15154006    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 15154014    | 4        |
| Caelo     | Vanillin | 15154017    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 15154020    | 6        |
| Caelo     | Vanillin | 15227317    | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 16089501    | 3        |
| Caelo     | Vanillin | 16089506    | 12       |
| Caelo     | Vanillin | 16089508    | 3        |
| Caelo     | Vanillin | 17117201    | 2        |
| Caelo     | Vanillin | 17117207    | 18       |
| Caelo     | Vanillin | 17117208    | 3        |
| Caelo     | Vanillin | 18073501    | 9        |
| Caelo     | Vanillin | 18073506    | 3        |
| Caelo     | Vanillin | 18073507    | 7        |
| Caelo     | Vanillin | 18073509    | 4        |
| Caelo     | Vanillin | 18073511    | 5        |
| Caelo     | Vanillin | 18073515    | 5        |
| Caelo     | Vanillin | 191201005   | 9        |
| Caelo     | Vanillin | 19120102    | 9        |
| Caelo     | Vanillin | 20000477003 | 4        |
| Caelo     | Vanillin | 20003608002 | 4        |
| Caelo     | Vanillin | 20003608006 | 4        |
| Caelo     | Vanillin | 2000477003  | 1        |
| Caelo     | Vanillin | 21001092003 | 5        |
| Caelo     | Vanillin | 21001092009 | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                   | Vanillin | 211029           | 1        |
| Caelo                   | Vanillin | 250220004773     | 1        |
| Caelo                   | Vanillin | 4216I-02548      | 1        |
| Caelo                   | Vanillin | 90961269         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Vanillin | 18073515         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Vanillin | 18073507         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Vanillin | 10066830         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Vanillin | 12079401         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Vanillin | 12079412         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 18073511         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 18073515         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 191201005        | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 20000477003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 20003608002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 21001092003      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 21001092009      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Vanillin | 22001135011      | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Vanillin | 191201005        | 1        |
| Caleo / Phoenix         | Vanillin | 20000477003      | 1        |
| Dr.Hollborn             | Vanillin | 6082015          | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 11G28-N09        | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 12D02-N03        | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 12H09-N06        | 2        |
| Fagron                  | Vanillin | 13J01-N07        | 6        |
| Fagron                  | Vanillin | 14G02-B99-296988 | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 18073501         | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 232050-0004      | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 314Q2548         | 1        |
| Fagron                  | Vanillin | 8L05-N07         | 1        |
| fargron                 | Vanillin | 13/01-N07        | 1        |
| Finteler Apotheke       | Vanillin | 17117201         | 1        |
| Gatt-Koller             | Vanillin | 201770800        | 1        |
| Gehe/Noweda             | Vanillin | 15154006         | 1        |
| Gehe                    | Vanillin | 12079412         | 1        |
| Gehe                    | Vanillin | 16089506         | 1        |
| Gehe                    | Vanillin | 20000477003      | 1        |
| Hedinger/Ebert          | Vanillin | 13A30-N10        | 1        |
| Jenne                   | Vanillin | 18073501         | 1        |
| Klosterring             | Vanillin | 17117207         | 1        |
| L10                     | Vanillin | 18073506         | 1        |
| L12                     | Vanillin | 16089508         | 1        |
| L12                     | Vanillin | 17117201         | 1        |
| L12                     | Vanillin | 18073501         | 1        |
| labor                   | Vanillin | 101010101        | 1        |
| Noweda                  | Vanillin | 18073501         | 1        |
| Phoenix                 | Vanillin | 21001092003      | 1        |
| Reagenz Ph.Eur.         | Vanillin |                  | 1        |
| Rhodia GmbH/Noweda      | Vanillin | 12D02-N03        | 1        |
| Sanacorp                | Vanillin | 12H09-N06        | 1        |
| Sanacorp                | Vanillin | 20000477003      | 1        |

- 221 944 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 250 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 320             | 0              | 148 811         |
| Typ B | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| Typ C | 0              | 217             | 1              | 221 944         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,1250 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 99,5413 % (> 98,1651 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21737     | 21924              | 2,91                      | 234,93                          |
| 21738     | 21924              | 3,97                      | 236,36                          |
| 21924     | 21924              | 0,00                      | 235,40                          |
| 22484     | 22484              | 0,00                      | 235,56                          |
| 24719     | 24719              | 0,00                      | 234,41                          |
| 26109     | 26109              | 0,00                      | 235,03                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wachse / Fette</b>                                           |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20865-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Adeps solidus W35; Cera alba; Cera flava; Cetyl palmitas; Cetyl palmitat; Cetyl palmitat 15; Hartfett; Hartfett W25; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natrii laurilsulfas; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Paraffina microcristallina; Paraffine, mikrokristalline; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum; Theobromatis oleum; Wachs, gebleichtes; Wachs, gelbes; Witepsol® W25; Witepsol® W35

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Wachse / Fette          | 56    | 42    | 1085  |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „*verwandten*“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                             | Art der Abgrenzung                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|
| Isopropylpalmitat           | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Sojalecithin (Instantform)  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Paraffin, dickflüssiges     | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Paraffin, dünnflüssiges     | anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit                   |
| Atropinsulfat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Bariumsulfat                | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumcarbonat-Decahydrat  | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumcitrat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumcyclamat             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumedetat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumhydrogencarbonat     | Validierung mit Typ B-Spektren                         |
| Natriumsalicylat            | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Natriumsulfat, wasserfreies | Validierung mit Typ B-Spektren                         |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 01](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------|------------------------|--------------------------------|
| Magnesiumstearat | 66,85                  | 21,81                          |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

### Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-----------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12331916         | 20865     | 40       | 1402429            |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14351606         | 21875     | 60       | 20141219           |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301703         | 21984     | 60       | AR-16-FG-007435-01 |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301703         | 22325     | 60       | 20151013           |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 160538           | 22486     | 60       | 20160323*          |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17043503         | 23560     | 40       | 20170306           |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 171640           | 23639     | 40       | 20170719*          |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 172715           | 23817     | 40       | 20171124*          |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 191390           | 24720     | 40       | 20190702*          |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 23001428         | 26959     | 40       | 20231108*          |
| Bombastus | Hartfett                    | 306363           | 23565     | 34       | 20161213           |
| Bombastus | Hartfett                    | 308558           | 23705     | 40       | 20170321           |
| Bombastus | Hartfett                    | 20002467         | 25381     | 40       | 20200518           |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158122         | 21067     | 40       | 20120627           |
| Caelo     | Hartfett                    | 160278           | 22479     | 60       | 20160407*          |
| Caelo     | Hartfett                    | 20003131         | 25639     | 40       | 20201210*          |
| Caelo     | Hartfett                    | 22002076         | 26362     | 40       | 20220805*          |
| Fagron    | Hartfett W35                | 15A07-B12-302751 | 21880     | 60       | 1604639            |
| Fagron    | Hartfett W35                | 15A07-B12-309245 | 22338     | 60       | 20150115           |
| Fagron    | Hartfett W35                | 16K08-B10-334910 | 23601     | 40       | 20161229           |
| Fagron    | Hartfett W35                | 19C04-B09-191420 | 25047     | 40       | 20190330           |
| Fagron    | Hartfett W35                | 20H17-B09-202675 | 25445     | 40       | 20200904           |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390413         | 21731     | 60       | 20131213           |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15232004         | 22349     | 60       | 1702507            |
| Caelo     | Hartparaffin                | 192463001        | 25387     | 40       | 20191024           |
| Caelo     | Hartparaffin                | 21001748         | 26745     | 40       | 20210701           |
| Caelo     | Hartparaffin                | 21001748         | 26745SI   | 20       | 20210701           |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292013         | 21482     | 40       | 20130924           |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14348906         | 22348     | 60       | 20150122           |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 163165           | 23067     | 40       | 20161116*          |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055907         | 23707     | 33       | 20170310           |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 190360           | 24813     | 40       | 20190227*          |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 19000676008      | 25384     | 40       | 20200318           |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13099011         | 20986     | 40       | 1403108            |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344503         | 22352     | 60       | 20151022           |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 16229217         | 23242     | 40       | 20160809           |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 170955           | 23278     | 40       | 20170503*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 191243           | 24715     | 40       | 20190521*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 190923           | 24716     | 40       | 20190521*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 20001260         | 25216     | 40       | 20200512*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 22000409         | 26108     | 40       | 20220427*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 22000409         | 26108SI   | 20       | 20220427*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 23000156         | 26696     | 40       | 20230209*          |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 23000156         | 26696SI   | 20       | 20230209*          |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 14307104         | 21682     | 60       | AR-15-FG-005277-01 |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 14307106         | 21766     | 60       | 20141014           |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 154128           | 22330     | 60       | 20160112*          |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 19234501         | 25434     | 40       | 20191015           |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz           | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------------|------------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Wachs, gebleichtes | 13378619         | 21483     | 20       | 1509364    |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes | 14336620         | 22244     | 60       | 20141125   |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes | 15292022         | 22956     | 40       | 20150827   |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes | 20003825001      | 25739     | 50       | 20201123   |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes | 22000795006      | 26622     | 40       | 20220329   |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes | 21C26-B07-204255 | 25723     | 50       | 2110141    |
| Bombastus | Wachs, gelbes      | 23002495         | 26910     | 40       | 20230530   |
| Caelo     | Wachs, gelbes      | 13335507         | 21433     | 60       | 20131011   |
| Caelo     | Wachs, gelbes      | 15317602         | 22245     | 60       | 20151007   |
| Caelo     | Wachs, gelbes      | 21004132003      | 26734     | 40       | 20220128   |
| Caelo     | Wachs, gelbes      | 21004132003      | 26734SI   | 20       | 20220128   |
| Klenk     | Wachs, gelbes      | 0290A170314      | 23511     | 40       | 1908177    |
| Klenk     | Wachs, gelbes      | 0290A170915      | 24870     | 40       | 20190507   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2687 Spektren von 61 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 56 verschiedenen Chargen.
- 146 444 Spektren aus insgesamt 2693 Chargen von 472 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

### Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1863 Spektren von 53 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz      | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Cetylpalmitat | 13295919 | 21316     | 20       |
| Caelo     | Cetylpalmitat | 181499   | 24221     | 40       |

fortgesetzt auf folgender Seite

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge           | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 182737           | 24356                | 40       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 192859           | 25224                | 40       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 21000860001      | 25933                | 40       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 22000395002      | 26411                | 40       |
| Bombastus | Hartfett                    | 18006248         | 24663                | 40       |
| Bombastus | Hartfett                    | 21004219         | 26026                | 40       |
| Bombastus | Hartfett                    | 23001364         | 26623                | 40       |
| Caelo     | Hartfett                    | 173076           | 23814                | 40       |
| Caelo     | Hartfett                    | 181479           | 24228                | 40       |
| Caelo     | Hartfett                    | 183339           | 24529                | 40       |
| Caelo     | Hartfett                    | 191940           | 24887                | 40       |
| Caelo     | Hartfett                    | 21003046         | 25846                | 50       |
| Caelo     | Hartfett                    | 23000561         | 26700                | 35       |
| Euro OTC  | Hartfett                    | 2303007          | 26674                | 40       |
| Euro OTC  | Hartfett                    | 2307014          | 26920                | 40       |
| Fagron    | Hartfett W35                | 15J08-B04-324959 | 22806                | 40       |
| Fagron    | Hartfett W35                | 17K09-B03-343779 | 24114                | 40       |
| Fagron    | Hartfett W35                | 20J07-B02-202717 | 25748                | 50       |
| Fagron    | Hartfett W35                | 21B23-B98-211232 | 25908                | 40       |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16277704         | 23190                | 40       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 173149           | 23795                | 40       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 181351           | 24226                | 40       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 182544           | 24363                | 40       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 21002516002      | 25934                | 40       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13411305         | 21465                | 60       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 16229205         | 23243                | 40       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 172363           | 23664                | 40       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 181822           | 24292                | 40       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 190187           | 24549                | 40       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 20001952         | 25222                | 40       |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 15412801         | 23724                | 40       |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 21003773006      | 26237                | 35       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 161631           | 22587                | 40       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 16163109         | 23513                | 40       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 182391           | 24351                | 40       |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes          | 21G17-B03-215725 | 26057                | 40       |
| Bombastus | Wachs, gelbes               | 22000930         | 26027                | 40       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 162750           | 22767                | 40       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17011602         | 23512                | 40       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 20003602005      | 25738                | 50       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13295919         | 21522                | 40       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 21000860001      | 25933SI              | 10       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 23001428         | 26959SI <sup>†</sup> | 20       |
| Bombastus | Hartfett                    | 306363           | 23565 <sup>†</sup>   | 6        |
| Bombastus | Hartfett                    | 21004219         | 26026SI              | 10       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055907         | 23707 <sup>†</sup>   | 7        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 21003773006      | 26237SI              | 10       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 22000795006      | 26622SI <sup>†</sup> | 20       |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes          | 21G17-B03-215725 | 26057SI              | 10       |
| Bombastus | Wachs, gelbes               | 22000930         | 26027SI              | 10       |
| Bombastus | Wachs, gelbes               | 23002495         | 26910SI <sup>†</sup> | 20       |

- 172380 Spektren aus insgesamt 3420 Chargen von 797 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5380 Spektren von 925 *Apo-Ident*-Kunden aus 1065 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1017 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------|
|                         | Kakaobutter          | 18254412         | 1        |
|                         | Wachs, gelbes        | 20000280008      | 1        |
|                         | Wachs, gelbes        | 21001423010      | 1        |
|                         | Hartparaffin         | 21001748014      | 3        |
|                         | Hartparaffin         | 21001748017      | 1        |
|                         | Hartparaffin         | 21001748018      | 2        |
|                         | Kakaobutter          | 21002516020      | 1        |
|                         | Hartfett             | 21003046011      | 1        |
|                         | Wachs, gelbes        | 21004132003      | 6        |
|                         | Wachs, gelbes        | 21004132004      | 2        |
|                         | Wachs, gebleichtes   | 22000795001      | 2        |
|                         | Wachs, gebleichtes   | 22000795006      | 3        |
|                         | Wachs, gebleichtes   | 22000795007      | 1        |
|                         | Cetylpalmitat        | 22001717001      | 1        |
|                         | Cetylpalmitat        | 22001785003      | 1        |
|                         | Hartfett             | 22002076008      | 1        |
|                         | Hartfett W35         | 22002377         | 1        |
|                         | Kakaobutter          | 22003120004      | 4        |
|                         | Hartfett W35         | 22J26-B12-224506 | 1        |
|                         | Natriumdodecylsulfat | 23000156006      | 1        |
|                         | Hartfett W35         | 23000447         | 1        |
|                         | Hartfett             | 23000561002      | 4        |
|                         | Hartfett             | 23000561003      | 1        |
|                         | Wachs, gelbes        | 230120-001       | 1        |
|                         | Wachs, gebleichtes   | 230413-001       | 1        |
|                         | Wachs, gelbes        | 290A230120-01    | 2        |
|                         | Wachs, gelbes        | 290A230413-01    | 2        |
| / AHD                   | Kakaobutter          | 20004174002      | 1        |
| ACM                     | Kakaobutter          | KNC1605J15       | 1        |
| aep                     | Wachs, gelbes        | 21001423010      | 1        |
| AHC                     | Wachs, gelbes        | 21001423003      | 1        |
| AHD                     | Kakaobutter          | 14348906         | 1        |
| AHD                     | Wachs, gelbes        | 15022908         | 1        |
| AHD                     | Wachs, gelbes        | 18299202         | 1        |
| AHD                     | Hartfett             | 277212           | 2        |
| Alliance H.             | Cetylpalmitat        | 15301709         | 1        |
| Alliance Health 14.0... | Wachs, gelbes        | 280A130115       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Cetylpalmitat        | 13131905         | 1        |
| Alliance Healthcare     | Wachs, gelbes        | 290A120627       | 1        |
| Alliance Healthcare     | Wachs, gebleichtes   | 5443200038243    | 1        |
| Alliance                | Wachs, gelbes        | 280A130115       | 1        |
| Anzag                   | Kakaobutter          | 11117816         | 1        |
| Anzag                   | Cetylpalmitat        | 12018208         | 1        |
| Anzag                   | Kakaobutter          | 12342004         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz           | Charge      | Spektren |
|------------------------|--------------------|-------------|----------|
| Anzag                  | Wachs, gelbes      | 1462        | 1        |
| Anzag                  | Hartparaffin       | 21000732001 | 1        |
| apomix                 | Kakaobutter        | 1017300203  | 1        |
| apomix                 | Hartfett           | 18147901    | 1        |
| Bambastus/Gehe         | Hartfett W35       | 18006248    | 1        |
| Beiersdorf             | Wachs, gebleichtes | 15292014    | 1        |
| BOM                    | Hartfett W35       | 22004876    | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gebleichtes | 16163109    | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 17011604    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 17107304    | 2        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 17207405    | 1        |
| Bombastus              | Kakaobutter        | 17314901    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 18000345    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 18000346    | 6        |
| Bombastus              | Hartfett           | 18004024    | 6        |
| Bombastus              | Hartfett           | 18006248    | 3        |
| Bombastus              | Hartfett           | 19001444    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 19001445    | 3        |
| Bombastus              | Hartfett           | 19002628    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 19002629    | 2        |
| Bombastus              | Hartfett           | 20000603    | 6        |
| Bombastus              | Hartfett           | 20002467    | 7        |
| Bombastus              | Hartfett W35       | 20005051    | 2        |
| Bombastus              | Hartfett           | 21004219    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 22002377    | 7        |
| Bombastus              | Hartfett           | 22004876    | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 23000447    | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 267702      | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 270682      | 3        |
| Bombastus              | Hartfett           | 273759      | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 279999      | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gebleichtes | 280A171019  | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 285109      | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 287287      | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 290A170915  | 1        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 292025      | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 293848      | 7        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | 296261      | 1        |
| Bombastus              | Hartfett           | 302709      | 3        |
| Bombastus              | Hartfett           | 306363      | 5        |
| Bombastus              | Hartfett           | 308559      | 3        |
| Bombastus              | Wachs, gelbes      | caelo       | 1        |
| Bombstus/Geilenkirchen | Hartfett W35       | 18004024    | 1        |
| cae                    | Wachs, gelbes      | 15317608    | 1        |
| Cae4lo                 | Hartfett           | 15185002    | 1        |
| Caele                  | Wachs, gelbes      | 17011607    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      |             | 9        |
| Caelo                  | Wachs, gebleichtes | 10023025    | 1        |
| Caelo                  | Cetylpalmitat      | 10068410    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 10121302    | 1        |
| Caelo                  | Hartfett           | 10158813    | 1        |
| Caelo                  | Kakaobutter        | 1018302053  | 1        |
| Caelo                  | Hartparaffin       | 10194101    | 2        |
| Caelo                  | Kakaobutter        | 103276705   | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 10364810    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 10364837    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gebleichtes | 10651388    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 11017308    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 11017314    | 1        |
| Caelo                  | Wachs, gelbes      | 11017315    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11017318           | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 11021202           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 11021502           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 11034718           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 11034719           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 11042019           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11109617           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11109623           | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 11117816           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 11220208           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11285001           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11285014           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11285015           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11308305           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 11308311           | 2        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11345904           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11345905           | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11345917           | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 11345918           | 7        |
| Caelo     | Hartfett                    | 1135917            | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 1136206            | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 11363205           | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 11363206           | 2        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 11363220           | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12018204           | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12018204/Int212191 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12018208           | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12018215           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12040802           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12040803           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12040807           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12041303           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12082901           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12091404           | 1        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 12095101           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12111204           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124801           | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124802           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 121248024-2015     | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124805           | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124806           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124807           | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124810           | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124811           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124812           | 8        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124814           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124816           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12124817           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 1214816            | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 12153003           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 12153004           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 12153010           | 3        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 12153019           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158104           | 5        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158109           | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158114           | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158115           | 6        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158119           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 12158122           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12228801/Int212191 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12228805            | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12228808            | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12228818            | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 12252205            | 2        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 12252206            | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 12252211            | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 12252221            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 122570              | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12257002            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12257004            | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12257009            | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12257012            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12257022            | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12270201            | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12270202            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12270203            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12270209            | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12270210            | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 1228808             | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12330116            | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12331916            | 8        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 12331919            | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12342003            | 7        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 12342004            | 2        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 12355001            | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 123654              | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367020            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367901            | 12       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367904            | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367910            | 11       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367911            | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367912            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367915            | 8        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367916            | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367916-3429311150 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12367921            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 12K20B05287421      | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13014604            | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027202            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027203            | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027204            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027207            | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027221            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027224            | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027226            | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13027227            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031201            | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031206            | 8        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031220            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031221            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031222            | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031231            | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13031239            | 11       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13051401            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13061503            | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13099006            | 3        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13099011            | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109203            | 4        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109213            | 6        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109214            | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge     | Spektren |
|-----------|-----------------------------|------------|----------|
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109218   | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109221   | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13109224   | 4        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 1313190    | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13131905   | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13131905NP | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13131906   | 8        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13131911   | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13131914   | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140401   | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140404   | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140405   | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140406   | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140407   | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13140409   | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243301   | 5        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243403   | 8        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243409   | 5        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243411   | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243412   | 2        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243414   | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243416   | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243418   | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243419   | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 13243420   | 1        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 13274301   | 1        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 13274303   | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292001   | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292006   | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292007   | 9        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292011   | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292012   | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292013   | 9        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292015   | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 13292019   | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13295910   | 8        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13295919   | 10       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 13295921   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335507  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335502  | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335503  | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335505  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335507  | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335508  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335509  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335513  | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335516  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335517  | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 133335518  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13335503   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378602   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378603   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378619   | 13       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378630   | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378634   | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378636   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378639   | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 13378640   | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390403   | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390406   | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge    | Spektren |
|-----------|-----------------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390408  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390413  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 13390415  | 3        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13411302  | 2        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13411304  | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 13411305  | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 1392013   | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14041505  | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14045104  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14060705  | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14060706  | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14060709  | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14123609  | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14123611  | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14123617  | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14123620  | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14123621  | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 1412602   | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126202  | 5        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126203  | 7        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126204  | 2        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126205  | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126210  | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126216  | 2        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126217  | 4        |
| Caelo     | Hartfett                    | 14126218  | 2        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 14127406  | 3        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 14127411  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 1418915   | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189901  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189902  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189905  | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189906  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189907  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189908  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189909  | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189912  | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189913  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189914  | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189915  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189917  | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189919  | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14189920  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14213705  | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14213706  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14213709  | 4        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 14213710  | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 142137710 | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 14224206  | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 14283904  | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 14286502  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 14286503  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 14286504  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 14286511  | 2        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 14286517  | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 14304703  | 1        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 14307108  | 2        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 14307110  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14336605  | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 14336607  | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336608         | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336609         | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336616         | 11       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336617         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336618         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14336620         | 8        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 14336621         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338703         | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338704         | 4        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338705         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338706         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338707         | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338708         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 14338711         | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 14348906         | 9        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 14348908         | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 14348909         | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351601         | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351602         | 5        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351606         | 4        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351607         | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351609         | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351612         | 15       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 14351614         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 1436607          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 1436616          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 1436620          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 14G07-B04-300495 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15022902         | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15022904         | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15022907         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15022908         | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15023003         | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15023004         | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15023006         | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15041301         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 150622CF         | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 15088903         | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 15088904         | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 15088905         | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 15095404         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15098901         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 15098902         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 15111402         | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 15119907         | 4        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 151210CA         | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 15185002         | 17       |
| Caelo     | Hartfett             | 15185003         | 11       |
| Caelo     | Hartfett             | 15185005         | 15       |
| Caelo     | Hartfett             | 15185007         | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 15185009         | 10       |
| Caelo     | Hartfett             | 1518505          | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 1523002          | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 152320004        | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 15232001         | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 15232004         | 8        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 15246102         | 6        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 1529003          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 152920004        | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 15292002         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge   | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------|----------|
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292003 | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292004 | 14       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292005 | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292007 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292009 | 4        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 15292010 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 15292011 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292014 | 26       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 15292015 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15292022 | 10       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 15292023 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15295405 | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15295406 | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15295407 | 2        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15295410 | 4        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 15295414 | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301701 | 7        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301703 | 11       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301704 | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301705 | 8        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301708 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301709 | 5        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15301711 | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317601 | 8        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317602 | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317603 | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317607 | 10       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317608 | 8        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317609 | 12       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317610 | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317611 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 15317613 | 8        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344503 | 5        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344505 | 2        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344510 | 7        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344511 | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 15344515 | 2        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 15412801 | 2        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 15412808 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 15632    | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 1595     | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16000903 | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16000910 | 2        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 16000911 | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16000912 | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16000921 | 4        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 16000922 | 3        |
| Caelo     | Hartfett                    | 16021503 | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 16027801 | 6        |
| Caelo     | Hartfett                    | 16027802 | 7        |
| Caelo     | Hartfett                    | 16027805 | 4        |
| Caelo     | Hartfett                    | 16027806 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16034206 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038201 | 21       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038202 | 19       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038203 | 10       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038205 | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038206 | 22       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038207 | 10       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 16038210 | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Caelo     | Kakaobutter          | 16049201          | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16049209          | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 16051702          | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16053803          | 9        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16053804          | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16053805          | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16053811          | 8        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16062602          | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16062604          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 161202CF/15317611 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 16163101          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 16163105          | 36       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 16163106          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 16163109          | 21       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 16163112          | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 16163114          | 26       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 16163115          | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16186805          | 17       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16186806          | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 16186809          | 17       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229205          | 6        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229206          | 4        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229209          | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229213          | 2        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229217          | 7        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229218          | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 16229220          | 2        |
| Caelo     | Hartfett W35         | 16271201          | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 16274201          | 15       |
| Caelo     | Hartfett             | 16274202          | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 16274203          | 16       |
| Caelo     | Hartfett             | 16274205          | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 16274207          | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 16274208          | 18       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277704          | 6        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277705          | 2        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277706          | 6        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277710          | 3        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277714          | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 16277716          | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 163116508         | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16315602          | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16316501          | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16316503          | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16316508          | 26       |
| Caelo     | Kakaobutter          | 16316509          | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 163316508         | 1        |
| Caelo     | Hartfett W35         | 16K08-B10         | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 17 (21000732001)  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 170011602         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 170011607         | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011403          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011602          | 14       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011604          | 10       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011605          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011607          | 14       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011609          | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011610          | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011611          | 11       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 17011612          | 30       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge             | Spektren |
|-----------|-----------------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17011619           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 1701607            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 1701611            | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17041401           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17041402           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17043503           | 11       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17043504           | 11       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17043509           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 170555901          | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055902           | 12       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055905           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055907           | 17       |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055908           | 8        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17055913           | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 1706989            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 17091802           | 37       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 17091803           | 7        |
| Caelo     | Hartfett                    | 170921AS/16274208  | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 17095504           | 8        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 17095505           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 17095511           | 13       |
| Caelo     | Hartfett                    | 17107301           | 8        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17107304           | 12       |
| Caelo     | Hartfett                    | 17107305           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17107306           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17121201           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17121202           | 1        |
| Caelo     | Paraffine, mikrokristalline | 17137502           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17164004           | 19       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17164005           | 19       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17164007           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 172007402          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17207402           | 24       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17207403           | 13       |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17207404           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes               | 17207405           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 17236302           | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 17245602           | 14       |
| Caelo     | Hartparaffin                | 17245604           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271502           | 8        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271502P-180920-3 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271502P-181227-7 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271504           | 14       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271505           | 16       |
| Caelo     | Cetylpalmitat               | 17271506           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17307601           | 37       |
| Caelo     | Hartfett                    | 17307602           | 9        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17307603           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17307604           | 1        |
| Caelo     | Hartfett                    | 17307607           | 2        |
| Caelo     | Hartfett                    | 1730765            | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17314901           | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter                 | 17314902           | 31       |
| Caelo     | Hartparaffin                | 1734701            | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin                | 17347701           | 24       |
| Caelo     | Hartfett                    | 18040401           | 17       |
| Caelo     | Hartfett                    | 18040401P-181227-5 | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 18045202           | 2        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat        | 18045203           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes          | 18048901           | 45       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge             | Spektren |
|-----------|----------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18048903           | 6        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18048904           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18048904P-181227-1 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18048906           | 40       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18048907           | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18049001           | 29       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18049002           | 3        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18049003           | 8        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070103P-181227-2 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070107           | 30       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070110P-190624-3 | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 18070112           | 13       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070118           | 17       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070130P-200217-5 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 18070131           | 31       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 180748901          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113501           | 42       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113502           | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113503           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113505           | 47       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113506           | 13       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113507           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113507P-191022-6 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113507P-200102-2 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18113509           | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18121201           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 1812207            | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18135101           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18135102           | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18135106           | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18135107           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18135112           | 7        |
| Caelo     | Hartfett             | 18147901           | 7        |
| Caelo     | Hartfett             | 18147902           | 32       |
| Caelo     | Hartfett             | 18147905           | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 18147907           | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 18147908           | 10       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 181499004          | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149902           | 4        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149904           | 23       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149911           | 5        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149911P-190405-3 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149911P-190718-9 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18149912           | 16       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 18182206           | 6        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 18182207           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 18182216           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239102           | 34       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239104           | 7        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239106           | 28       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239107           | 4        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239108           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239108P-191206-5 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239108P-200217-4 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 18239108P-200609-6 | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18254402           | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 18254412           | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18273704           | 21       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18273705           | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18273709P-191022-5 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge             | Spektren |
|-----------|----------------------|--------------------|----------|
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 18273709P-200102-3 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 182737704          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18299201           | 12       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18299202           | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18299206           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18299208           | 16       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 18299210           | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 18333903           | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 18333904           | 17       |
| Caelo     | Hartfett             | 18333905           | 27       |
| Caelo     | Hartfett W35         | 18333906           | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 18333908           | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 1833905            | 1        |
| Caelo     | Hartfett W35         | 18G13-B02-356977   | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19000676001        | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19000676007        | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19000676008        | 4        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19000676010        | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19000676011        | 5        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 19018704           | 3        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 1902859003         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19031810           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 190360009          | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 190360010          | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19036003           | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19036006           | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19036007           | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 19036008           | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19041704           | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 19075403           | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 190902a            | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 190923001          | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 19121803           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 191242001          | 7        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 191242004          | 21       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19124202           | 30       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124203           | 2        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124206           | 31       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124207           | 3        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124208           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124210           | 18       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 19124211           | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 191372001          | 27       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 191372002          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 191372003          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19137201           | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19137202           | 35       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19137206           | 23       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 19139004           | 33       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 19139005           | 4        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 19139005P-200206-4 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 1913905            | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 1917202            | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 191940001          | 10       |
| Caelo     | Hartfett             | 191940002          | 25       |
| Caelo     | Hartfett             | 191940004          | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 191940005          | 8        |
| Caelo     | Hartfett             | 19194001           | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 19237202           | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 192463001          | 24       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Hartparaffin         | 192463002           | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 192463002P-200507-7 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 192463009           | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 192463010           | 18       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 192859002           | 7        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 192859002P-200511-2 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 192859002P-200602-2 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 192859003           | 38       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2000                | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 200000885007        | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 200000906007        | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 200000975002        | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20000280002         | 10       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20000280003         | 17       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20000280005         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20000280007         | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20000280008         | 29       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 2000028003          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 2000028007          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 2000028008          | 1        |
| Caelo     | Hartfett W35         | 200003131008        | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 200003825001        | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 200004174002        | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20000885003         | 29       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20000885004         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20000885007         | 28       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20000885008         | 7        |
| Caelo     | Hartfett             | 20000906003         | 14       |
| Caelo     | Hartfett             | 20000906004         | 7        |
| Caelo     | Hartfett             | 20000906005         | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 20000906007         | 14       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 20000974002         | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 20000975002         | 14       |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 20001260003         | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20001695003         | 14       |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20001695004         | 2        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 200028008           | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 20003131003         | 11       |
| Caelo     | Hartfett             | 20003131004         | 3        |
| Caelo     | Hartfett             | 20003131006         | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 20003131007         | 11       |
| Caelo     | Hartfett             | 20003131008         | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 2000359911          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003601001         | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003602001         | 18       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003602002         | 4        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003602003         | 5        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003602005         | 19       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20003602009         | 6        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 2000362001          | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20003824003         | 4        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 20003825001         | 19       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2000382501          | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 20003842006         | 5        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 20003842013         | 7        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2000385001          | 2        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20004174002         | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20004174003         | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20004174009         | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 20004174010         | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2000885008  | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 2000906007  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 2000975002  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20031516    | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20031517    | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 20071501    | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 20071503    | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 21000359001 | 14       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 2100066001  | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21000732001 | 18       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21000732004 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21000732007 | 2        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 21000860001 | 15       |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 21000860010 | 7        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 21001267002 | 13       |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 21001267003 | 4        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 21001267008 | 2        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 21001267012 | 2        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 21001267022 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2100127008  | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 21001423001 | 7        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 21001423003 | 19       |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 21001423005 | 9        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 21001423010 | 10       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 210017480   | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21001748003 | 1        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21001748004 | 7        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21001748007 | 15       |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21001748012 | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 21001748014 | 1        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 21001909003 | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516002 | 11       |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516003 | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516004 | 6        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516017 | 3        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516018 | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516020 | 5        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 21002516036 | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 21003046008 | 8        |
| Caelo     | Hartfett             | 21003046010 | 2        |
| Caelo     | Hartfett             | 21003046011 | 4        |
| Caelo     | Natriumdodecylsulfat | 21003606002 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 21004132003 | 5        |
| Caelo     | Hartparaffin         | 2100732001  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 2100860001  | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 22000395002 | 3        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 22000795001 | 3        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 22000795006 | 6        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 22001150003 | 1        |
| Caelo     | Cetylpalmitat        | 22001717004 | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 22002076002 | 7        |
| Caelo     | Hartfett             | 22002076007 | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 22002076011 | 1        |
| Caelo     | Kakaobutter          | 22003120014 | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 220425E     | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 220510/2    | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 22071301    | 1        |
| Caelo     | Wachs, gelbes        | 220829C     | 1        |
| Caelo     | Wachs, gebleichtes   | 2271200     | 1        |
| Caelo     | Hartfett             | 23000561002 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Hartfett                    | 24011302         | 1        |
| Caelo                   | Natriumdodecylsulfat        | 26031508         | 1        |
| Caelo                   | Cetylpalmitat               | 26071201         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 26091302         | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 27101703         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 280003           | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 28011501         | 1        |
| Caelo                   | Cetylpalmitat               | 28041731         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gebleichtes          | 280A150528       | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gebleichtes          | 280A171019       | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gebleichtes          | 280A220609-02    | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 29061803         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gebleichtes          | 29091805         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 290A0151214      | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 290A170915       | 4        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 293848           | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 30011407         | 1        |
| Caelo                   | Paraffine, mikrokristalline | 30101202         | 1        |
| Caelo                   | Cetylpalmitat               | 30101301         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 30101308         | 1        |
| Caelo                   | Hartparaffin                | 302709           | 1        |
| Caelo                   | Paraffine, mikrokristalline | 3042012M1        | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gebleichtes          | 3051808          | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 3253             | 1        |
| Caelo                   | Cetylpalmitat               | 3785734          | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 4031403          | 1        |
| Caelo                   | Cetylpalmitat               | 43204210008601   | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 4910A-01239      | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 5022904          | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 5121707          | 1        |
| Caelo                   | Kakaobutter                 | 515A-03176       | 1        |
| Caelo                   | Paraffine, mikrokristalline | 52622395         | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 61 (20003602001) | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 6111407          | 1        |
| Caelo                   | Wachs, gelbes               | 7091704          | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 7101304          | 1        |
| Caelo                   | Paraffine, mikrokristalline | 7111201          | 1        |
| Caelo                   | Paraffine, mikrokristalline | 7111202          | 1        |
| Caelo                   | Natriumdodecylsulfat        | 720E-01907       | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 8041710          | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 8051810          | 1        |
| Caelo                   | Hartfett                    | 90915429         | 1        |
| Caelo                   | Hartfett W35                | W0000906005      | 2        |
| Caesa / Alliance Hea... | Wachs, gebleichtes          | 20003825001      | 1        |
| Caesa / Alliance Hea... | Cetylpalmitat               | 20003842013      | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Cetylpalmitat               | 17043504         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Cetylpalmitat               | 18149912         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Natriumdodecylsulfat        | 18182206         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Natriumdodecylsulfat        | 19018704         | 1        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Cetylpalmitat               | 19139004         | 2        |
| Caesar & Lorenz GmbH    | Cetylpalmitat               | 192859003        | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Kakaobutter                 | 13140404         | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Wachs, gebleichtes          | 20003824003      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hartparaffin                | 21001748007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wachs, gelbes               | 15023004         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wachs, gebleichtes          | 15292010         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Kakaobutter                 | 16316503         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Kakaobutter                 | 17055908         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wachs, gebleichtes          | 20000885007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hartfett                    | 191940002        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge      | Spektren |
|---------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 191940005   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 19124210    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 192859003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 15317613    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 16163115    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumdodecylsulfat | 16229205    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 16316509    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 17271505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 18048907    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18049001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18113505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 190360009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 20000906003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 20003131003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 18149912    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 20000280008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartparaffin         | 18070118    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18113509    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 19139004    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 192859003   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 17307607    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 12158104    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 11285008    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 11345918    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 12367901    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 12367910    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 13243403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18113505    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18049001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333905    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18147908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartparaffin         | 192463010   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 21002516002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20000280003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 18254412    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 191372001   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartparaffin         | 21000732001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ Ph  | Wachs, gelbes        | 18299201    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 21001423001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Wachs, gelbes        | 19137206    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Wachs, gebleichtes   | 20003825001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/AHD  | Kakaobutter          | 20004174009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20003602005 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 20004174002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18147908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333905    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 20000885003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Hartfett             | 18333904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Wachs, gebleichtes   | 20000885003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/E    | Wachs, gelbes        | 20003602001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Kakaobutter          | 18254402    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333905    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 191940002   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 20000906003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 20000975002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 21000359001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Kakaobutter          | 19036003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Wachs, gebleichtes   | 19124206    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                 | Substanz             | Charge       | Spektren |
|---------------------------|----------------------|--------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Wachs, gelbes        | 191372001    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/GEHE | Wachs, gelbes        | 19137202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Cetylpalmitat        | 192859003    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Hartfett             | 20003131007  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Cetylpalmitat        | 20003842013  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18147908     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 19124206     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 20000885008  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 21000359001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 21000860010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/K    | Wachs, gelbes        | 18113505     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Wachs, gebleichtes   | 21001267012  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 19137202     | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 19137202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 19137206     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20000280003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20000280007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 20003131003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20003602005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 21001423003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/PH   | Cetylpalmitat        | 18273704     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Wachs, gelbes        | 191372001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Cetylpalmitat        | 192859003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Ph   | Wachs, gelbes        | 2000080008   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333904     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20003602009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 21001267003  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 21001267008  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 21001423010  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartparaffin         | 21001748007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartparaffin         | 21001748012  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 191372001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 19137202     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 192859003    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 20000974002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20003602001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 21003046011  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 220001717001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 22002076002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Wachs, gebleichtes   | 19124206     | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Cetylpalmitat        | 20000974002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Sa   | Cetylpalmitat        | 20000975002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18113507     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 18273704     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 18299210     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 183339       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 18333906     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 191242001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 19137203     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 19194001     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 192859003    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 20000280007  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 2000028005   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 20000885008  | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 20000974002  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gebleichtes   | 20003825001  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat        | 21000860009  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Wachs, gelbes        | 21001423005  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Natriumdodecylsulfat | 21001909003  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Hartfett             | 21003046008  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-------------------------|----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH... | Cetylpalmitat        | 22000395002 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wachs, gebleichtes   | 22000795001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Hartfett             | 22002076001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wachs, gelbes        | 18113502    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 10068402    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 12270210    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 12367910    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 13031221    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 16163105    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 16186805    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumdodecylsulfat | 17095504    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 17164005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett W35         | 17307601    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 17347701    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18040401    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18048901    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18048906    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070107    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070110    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070112    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070118    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070130    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin         | 18070131    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18113502    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18113505    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18113506    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18113509    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 18135106    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18147902    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18147908    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18149904    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18149911    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18149912    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumdodecylsulfat | 18182206    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18239102    | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18239104    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18239106    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 18239107    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 18254402    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18273704    | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18273705    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat        | 18273709    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18299201    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18299202    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18299203    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18299206    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes        | 18299210    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18333903    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18333904    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett             | 18333905    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 19000676011 | 1        |
| CAESAR & LORETZ GMBH    | Kakaobutter          | 190360009   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 19036007    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 19036008    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter          | 19036011    | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumdodecylsulfat | 19075403    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 191242004   | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 19124202    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 19124203    | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes   | 19124206    | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz             | Charge      | Spektren |
|----------------------|----------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 19124210    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 19124211    | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 191372001   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 19137202    | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 19137203    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 19137206    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 19139004    | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 19139005    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 19172001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 191940001   | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 191940002   | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 19194001    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartparaffin         | 192463001   | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartparaffin         | 192463010   | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 192859002   | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 192859003   | 18       |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20000280002 | 5        |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Wachs, gelbes        | 20000280003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20000280007 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20000280008 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 20000885003 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 20000885004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 20000885007 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 20000885008 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20000906003 | 4        |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Hartfett             | 20000906003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20000906004 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20000906005 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20000906007 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20000906008 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 20000974002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 20000975002 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Natriumdodecylsulfat | 20001260003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kakaobutter          | 20001695002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kakaobutter          | 20001695003 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20001776002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20003131003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20003131004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20003131007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartfett             | 20003131008 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003602001 | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003602002 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003602003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003602005 | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003602009 | 3        |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Wachs, gelbes        | 20003602009 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 20003824003 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gelbes        | 20003825001 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 20003842006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 20003842013 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kakaobutter          | 20004174002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kakaobutter          | 20004174006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Kakaobutter          | 20004174010 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 21000359001 | 11       |
| Caesar & Loretz GmbH | Hartparaffin         | 21000732001 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 21000860001 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 21000860009 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Cetylpalmitat        | 21000860010 | 10       |
| Caesar & Loretz GmbH | Wachs, gebleichtes   | 21001267002 | 2        |
| CAESAR & LORETZ GMBH | Wachs, gebleichtes   | 21001267002 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes          | 21001267008 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes          | 21001267012 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes               | 21001423001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes               | 21001423003 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes               | 21001423004 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes               | 21001423010 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin                | 21001748004 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin                | 21001748007 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartparaffin                | 21001748014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter                 | 21002516002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter                 | 21002516004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter                 | 21002516018 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Kakaobutter                 | 21002516020 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett                    | 21003046001 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett                    | 21003046008 | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett                    | 21003046009 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett                    | 21003046011 | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Paraffine, mikrokristalline | 21003773003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gelbes               | 21004132003 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Cetylpalmitat               | 22000395002 | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes          | 22000795006 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Hartfett                    | 22002076007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Natriumdodecylsulfat        | 22003127001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wachs, gebleichtes          | 2200795006  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Cetylpalmitat               | 20000975002 | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Hartfett                    | 20000906003 | 1        |
| Caesar & Loretz Hild... | Wachs, gelbes               | 19137202    | 1        |
| Caesar & Loretz/AHD     | Wachs, gelbes               | 16038206    | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe    | Wachs, gelbes               | 191372001   | 1        |
| Caesar & Loretz/Gehe    | Wachs, gelbes               | 19137202    | 1        |
| Caesar & Loretz/Geil... | Wachs, gelbes               | 19137202    | 2        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Wachs, gebleichtes          | 191242001   | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Wachs, gebleichtes          | 19124210    | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Hartparaffin                | 192463001   | 1        |
| Caesar & Loretz/Noweda  | Wachs, gebleichtes          | 20000885004 | 1        |
| Caesar & Loretz         | Wachs, gelbes               | 15317613    | 1        |
| Caesar & Loretz         | Wachs, gelbes               | 16038201    | 1        |
| Caesar & Loretz         | Hartparaffin                | 18070107    | 1        |
| Caesar / Ebert          | Hartparaffin                | 15295405    | 1        |
| Caesar / Gehe           | Wachs, gelbes               | 15023004    | 1        |
| Caesar / Gehe           | Wachs, gelbes               | 15292009    | 1        |
| Caesar Loretz GmbH      | Hartfett                    | 17307602    | 1        |
| Caesar u Loretz         | Cetylpalmitat               | 14213710    | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH  | Hartfett                    | 18040401    | 1        |
| Caesar&Lorenz           | Wachs, gelbes               | 21001423001 | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH D... | Hartfett                    | 11109617    | 1        |
| Caesar&Loretz GmbH      | Wachs, gelbes               | 16038210    | 1        |
| Caesar&Loretz           | Cetylpalmitat               | 17271504    | 2        |
| Caesar/Gehe             | Wachs, gebleichtes          | 18048906    | 1        |
| Caesar/Noweda           | Wachs, gelbes               | 12124811    | 3        |
| Caesar/Noweda           | Cetylpalmitat               | 12228801    | 1        |
| Caesar/Noweda           | Wachs, gelbes               | 13031220    | 1        |
| Caesar/Noweda           | Cetylpalmitat               | 13295909    | 1        |
| Caesar/Noweda           | Hartfett                    | 14126203    | 1        |
| Caesar/Noweda           | Cetylpalmitat               | 15301701    | 1        |
| Caesar und Loretz GmbH  | Hartfett                    | 18333905    | 1        |
| Caleo/ Noweda           | Wachs, gelbes               | 18049003    | 1        |
| Caleo/Sanacorp          | Wachs, gelbes               | 18299201    | 1        |
| calo                    | Wachs, gelbes               | 17011612    | 1        |
| Carlo/Gehe/10,80        | Cetylpalmitat               | 18273705    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz           | Charge               | Spektren |
|--------------------------|--------------------|----------------------|----------|
| Carlo/Gehe/8,52          | Wachs, gelbes      | 18299206             | 1        |
| Cealo / Noweda           | Kakaobutter        | 13292011             | 1        |
| Cealo / Anzag            | Hartparaffin       | 220826 (21001748007) | 1        |
| Cealo/AHD                | Hartparaffin       | 15295411             | 2        |
| Cealo/Gehe               | Wachs, gelbes      | 13335502             | 1        |
| Cealo/GEHE               | Cetylpalmitat      | 192859003            | 1        |
| Cealo/Kehr               | Wachs, gelbes      | 20000280002          | 1        |
| Cealo/Noweda             | Cetylpalmitat      | 22000395002          | 1        |
| Cealo/Phoenix            | Cetylpalmitat      | 20003842006          | 4        |
| Cealo                    | Wachs, gelbes      | 18113509             | 1        |
| Cealo                    | Cetylpalmitat      | 21000860001          | 1        |
| Cesar & Loretz GmbH...   | Cetylpalmitat      | 18149904             | 1        |
| Cesar&Loretz GmbH Noweda | Cetylpalmitat      | 20000974002          | 1        |
| China Medica             | Hartfett           | 3244303              | 1        |
| coelo/Sana               | Cetylpalmitat      | 14351612             | 1        |
| Cordes/Gehe              | Wachs, gebleichtes | 18048907             | 1        |
| E Plus                   | Wachs, gelbes      | 17011612             | 3        |
| E-Plus                   | Wachs, gelbes      | 16038202             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 1201012-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 12228808             | 1        |
| Euro OTC                 | Hartparaffin       | 13109224             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 1407013-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Kakaobutter        | 14123621             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 1503013-01           | 1        |
| Euro OTC                 | Hartfett           | 15185005             | 1        |
| Euro OTC                 | Hartparaffin       | 15232004             | 1        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 15301705             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 16038201             | 1        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 160419C              | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gebleichtes | 16163104             | 1        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 16186809             | 1        |
| Euro OTC                 | Kakaobutter        | 16316508             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 17011607             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gebleichtes | 17091802             | 1        |
| Euro OTC                 | Hartfett           | 17107304             | 1        |
| Euro OTC                 | Hartfett W35       | 17K09B03343780       | 1        |
| Euro OTC                 | Hartfett           | 18004023             | 1        |
| Euro OTC                 | Hartparaffin       | 18070107             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 18113501             | 1        |
| Euro OTC                 | Wachs, gelbes      | 18113505             | 3        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 19139005             | 2        |
| Euro OTC                 | Cetylpalmitat      | 20000975002          | 1        |
| Euro/Sanacorp            | Wachs, gelbes      | 1708506              | 1        |
| Euroo                    | Wachs, gelbes      | 1407013-01           | 1        |
| Fagron                   | Hartfett           |                      | 1        |
| Fagron                   | Hartfett           | 12158115             | 2        |
| Fagron                   | Cetylpalmitat      | 12C27-N07            | 2        |
| Fagron                   | Cetylpalmitat      | 12D19-N02            | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 12D23-N05            | 2        |
| Fagron                   | Hartfett           | 12G04-N18            | 1        |
| Fagron                   | Hartfett           | 12I04-N11            | 1        |
| Fagron                   | Hartfett           | 12K01-N12            | 3        |
| Fagron                   | Hartfett           | 13243301             | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 13B04-N04            | 2        |
| Fagron                   | Hartfett           | 13D10-N06            | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 13I02-B01            | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 13L02-B01-291452     | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 13L02-B01-294113     | 2        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 13L02-B01-294114     | 1        |
| Fagron                   | Wachs, gelbes      | 14336616             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Hartfett             | 14G03-B03-296731 | 1        |
| Fagron    | Wachs, gelbes        | 14G07-B04-300495 | 3        |
| Fagron    | Hartfett             | 14L01-B06        | 2        |
| Fagron    | Hartfett             | 14L01-B06-303380 | 3        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 15292009         | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 15292022         | 1        |
| Fagron    | Wachs, gelbes        | 15317603         | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 15A07-B12-309245 | 1        |
| Fagron    | Hartfett             | 15F03-B06        | 4        |
| Fagron    | Hartfett             | 15F03-B06-308708 | 3        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 15J08-B04-322726 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 15J08-B04-322727 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 15J08-B04-324217 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 15J08-B04-324959 | 2        |
| Fagron    | Natriumdodecylsulfat | 16229205         | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 16a28_b10_322948 | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 16A28-B10-322948 | 1        |
| Fagron    | Hartfett             | 16H01-B03-334976 | 2        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 16J28-B06        | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16K08-B10-328956 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16K08-B10-332763 | 3        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16k08-b10-334910 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16K08-B10-339077 | 6        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16K09-B03-346709 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 16K-B10-334910   | 1        |
| Fagron    | Wachs, gelbes        | 17011607         | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 1701947          | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 17091802         | 1        |
| Fagron    | Cetylpalmitat        | 17164005         | 1        |
| Fagron    | Hartparaffin         | 17245604         | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 17C15-B01-342088 | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 17C15-B01-354806 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17K09-B03        | 2        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17k09-b03-346709 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17K09-B03-346709 | 4        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17K09-B03-348770 | 4        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17k09-b03-351980 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17K09-B03-351980 | 5        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 17K09-B03-355397 | 1        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 17L04-B05-348865 | 3        |
| Fagron    | Cetylpalmitat        | 18149904         | 1        |
| Fagron    | Natriumdodecylsulfat | 18182206         | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 18G13-B02        | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 18G13-B02-355398 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 18G13-B02-356977 | 3        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 18G13B02356978   | 1        |
| Fagron    | Hartfett             | 18I12-B04-354348 | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 19C04-B04        | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 19C04-B09        | 2        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 19C04-B09-191420 | 2        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 19C04B09191422   | 1        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 19C04-B04        | 1        |
| Fagron    | Hartfett             | 19I09-F04        | 2        |
| Fagron    | Hartfett             | 19I09-F04-365037 | 3        |
| Fagron    | Wachs, gebleichtes   | 19J17-B01-196942 | 2        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 20A08-B03        | 1        |
| Fagron    | Hartfett             | 20A08-B03-197663 | 2        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 20A08-B03-197664 | 3        |
| Fagron    | Hartfett W35         | 20A08-B03-197665 | 1        |
| Fagron    | Cetylpalmitat        | 20B04-F08        | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                    | Charge                 | Spektren |
|--------------------|-----------------------------|------------------------|----------|
| Fagron             | Hartfett                    | 20B04-F08-368439       | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 20F10-B05              | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 20F10-B05-201350       | 2        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 20G01-F02              | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 20G01-F02-372412       | 2        |
| Fagron             | Hartfett                    | 20G01-F02-372412210030 | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 20G01-F02-376138       | 2        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 20H17-B09-202675       | 3        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 20J07-B02-202717       | 1        |
| Fagron             | Wachs, gebleichtes          | 2155                   | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 21D14-B12              | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 21D14-B12-216502       | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 21D14-B12-219382       | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 22D12-B01              | 2        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 22D12-B01-220445       | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 22H04-B02-222151       | 2        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 22J26-B12-229479       | 1        |
| Fagron             | Wachs, gelbes               | 280A140306             | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 20G01-F02-373358       | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 20J07-B02              | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 3518A-03934            | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 3914E-02328            | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 3917M-02328            | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 5628                   | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 606469                 | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | 904381                 | 1        |
| Fagron             | Hartfett                    | 909394                 | 2        |
| Fagron             | Hartfett W35                | B02-2027107            | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | B0520134008            | 1        |
| Fagron             | Hartfett W35                | B05-2013408            | 2        |
| Fargon/Alliance HC | Cetylpalmitat               | 14351612               | 1        |
| Fargon             | Hartfett                    | 20G01-F02-372412       | 2        |
| Fargon             | Hartfett                    | 41319264               | 1        |
| Fiebig             | Hartfett                    | 20000906003            | 1        |
| Finze              | Wachs, gelbes               | 10145002               | 1        |
| Fischer/Phönix     | Cetylpalmitat               | 15301711               | 1        |
| Gatt-Koller        | Kakaobutter                 | 1803838                | 1        |
| Gehe               | Hartfett                    | 11345918               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 12079412               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 12367910               | 1        |
| Gehe               | Hartfett                    | 13243403               | 1        |
| GEHE               | Wachs, gelbes               | 13335502               | 1        |
| Gehe               | Natriumdodecylsulfat        | 14127404               | 1        |
| Gehe               | Hartparaffin                | 14286511               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 14336607               | 1        |
| GEHE               | Hartparaffin                | 15295409               | 1        |
| Gehe               | Hartparaffin                | 15295410               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 16038207               | 1        |
| GEHE               | Wachs, gebleichtes          | 16163109               | 1        |
| GEHE               | Natriumdodecylsulfat        | 16229205               | 1        |
| GEHE               | Hartfett                    | 16274203               | 1        |
| Gehe               | Paraffine, mikrokristalline | 17137508               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 18049001               | 1        |
| GEHE               | Wachs, gelbes               | 18113501               | 1        |
| GEHE               | Hartfett                    | 18147901               | 2        |
| Gehe               | Kakaobutter                 | 19036008               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gebleichtes          | 191242004              | 1        |
| Gehe               | Wachs, gebleichtes          | 19124206               | 1        |
| Gehe               | Wachs, gelbes               | 19137202               | 1        |
| Gehe               | Cetylpalmitat               | 22001785003            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------|
| gehe                    | Hartfett             | 23000561002      | 1        |
| Gehe                    | Cetylpalmitat        | 8209646          | 1        |
| Geibo                   | Wachs, gelbes        | 290A170915       | 1        |
| Gutenberg-Apotheke      | Kakaobutter          | 13292007         | 1        |
| Hänseler                | Wachs, gelbes        |                  | 6        |
| HCK                     | Hartparaffin         | 16277705         | 1        |
| Hedinger GmbH/Noweda    | Hartparaffin         | 17347701         | 1        |
| Henry Lamotte/ Allia... | Kakaobutter          | 19036003         | 1        |
| Hirsch                  | Wachs, gelbes        | 12257012         | 1        |
| Ichthylol/Phönix        | Natriumdodecylsulfat | 15344510         | 1        |
| Ichthylol               | Wachs, gelbes        | 13031239         | 1        |
| Intern Drogen           | Natriumdodecylsulfat | 216991080        | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Wachs, gebleichtes   | 20003825001      | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Wachs, gelbes        | 21001423005      | 1        |
| INTERN-DROGEN           | Hartparaffin         | 21001748004      | 2        |
| Jenne                   | Hartparaffin         | 17347701         | 1        |
| Kehr                    | Hartparaffin         | 17347701         | 1        |
| Kehr                    | Hartfett W35         | 17K09-B03-351980 | 1        |
| Kehr                    | Wachs, gebleichtes   | 18048906         | 1        |
| Kehr                    | Wachs, gelbes        | 18113501         | 1        |
| Kehr                    | Wachs, gebleichtes   | 21001267012      | 1        |
| Kehr                    | Wachs, gelbes        | 21004132003      | 2        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 13335513         | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 160311           | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 19071005         | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 190A170314       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 20110-01         | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 20609-01         | 2        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 220110-002       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 221115-001       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 230413-001       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A110110       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A120627       | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280-A120627      | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A130115       | 26       |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A13011A       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A140306       | 7        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A150528       | 13       |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A160311       | 14       |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 280A171019       | 31       |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A190715       | 17       |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A2008005-01   | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A200804       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A200804-01    | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A200805-01    | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A210503-01    | 9        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A220609-02    | 2        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes   | 280A221115-01    | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 282A120627       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 282A140306       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A081210       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A110803       | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A120627       | 4        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A140903       | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A150716       | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A151214       | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A170314       | 5        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A170915       | 15       |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A200108-01    | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes        | 290A200108-02    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge         | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|----------------|----------|
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 290A220110-002 | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 290A220110-01  | 2        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 290A220110-02  | 2        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 290A230120-01  | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 290A230413-01  | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gelbes               | 416E01240      | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes          | 804-01         | 1        |
| Klenk                   | Wachs, gebleichtes          | 805-01         | 1        |
| Krieger                 | Hartfett                    | 23000447       | 1        |
| L10                     | Cetylpalmitat               | 16053811       | 1        |
| L10                     | Cetylpalmitat               | 16186805       | 1        |
| L10                     | Wachs, gelbes               | 17207403       | 1        |
| L12                     | Kakaobutter                 | 16316508       | 1        |
| L12                     | Paraffine, mikrokristalline | 17137502       | 1        |
| L12                     | Wachs, gelbes               | 18113502       | 1        |
| L12                     | Wachs, gelbes               | 18113506       | 1        |
| L12                     | Cetylpalmitat               | 18149904       | 2        |
| L30                     | Cetylpalmitat               | 17271505       | 1        |
| L30                     | Hartparaffin                | 17347701       | 1        |
| Lamotte/Allia           | Hartfett                    | 18004024       | 1        |
| Mittelwand bio 2017     | Wachs, gelbes               | 5022017        | 1        |
| Nachprüfung vom 31.0... | Hartfett                    | 15185002       | 1        |
| Nachprüfung             | Cetylpalmitat               | 123456         | 1        |
| Nachprüfung             | Hartparaffin                | 18070131       | 1        |
| Nachprüfung             | Cetylpalmitat               | 3012U01241     | 1        |
| Nachprüfung             | Cetylpalmitat               | 4917I-01242    | 1        |
| Noweda                  | Kakaobutter                 | 11117813       | 2        |
| Noweda                  | Hartfett                    | 11345909       | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 11363206       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 12124810       | 1        |
| Noweda                  | Paraffine, mikrokristalline | 12266304       | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 14286517       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 150230004      | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 15023002       | 1        |
| Noweda                  | Hartfett W35                | 16027801       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gebleichtes          | 16163114       | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 16277710       | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 163277710      | 1        |
| Noweda                  | Cetylpalmitat               | 17271505       | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 17347701       | 1        |
| Noweda                  | Hartfett W35                | 18006248       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gebleichtes          | 18048901       | 1        |
| noweda                  | Wachs, gelbes               | 18049001       | 1        |
| Noweda                  | Hartfett                    | 18147901       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gebleichtes          | 18239106       | 1        |
| Noweda                  | Hartfett                    | 18333904       | 1        |
| Noweda                  | Cetylpalmitat               | 19139004       | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 20000280008    | 2        |
| Noweda                  | Wachs, gebleichtes          | 20000885007    | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 21001423001    | 2        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 21001423003    | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 21001423005    | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 21001748004    | 2        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 2100174801     | 1        |
| Noweda                  | Hartparaffin                | 21001748012    | 2        |
| Noweda                  | Hartfett                    | 23000561002    | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 280A120627     | 2        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 290A23012001   | 1        |
| Noweda                  | Wachs, gelbes               | 290A230120-01  | 1        |
| Otto                    | Wachs, gelbes               | WG10052021     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                    | Charge           | Spektren |
|--------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| Ph.Eur.                  | Wachs, gelbes               | 17207402         | 1        |
| Pharmachem               | Wachs, gebleichtes          | 15292014         | 1        |
| Pharmachem               | Wachs, gelbes               | 16038202         | 1        |
| PHOENIX 24.07.2014       | Wachs, gelbes               | 13001206         | 1        |
| Phoenix 3.3.14           | Hartfett                    | 13243414         | 1        |
| Phoenix goettingen 08.05 | Wachs, gelbes               | 15098901         | 1        |
| Phoenix goettingen 09.05 | Hartparaffin                | 13390415         | 1        |
| Phoenix                  | Cetylpalmitat               | 14060705         | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gebleichtes          | 15292003         | 1        |
| Phoenix                  | Hartparaffin                | 15295410         | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gebleichtes          | 16163109         | 1        |
| Phoenix                  | Hartfett W35                | 16k08-b10-332763 | 1        |
| Phoenix                  | Cetylpalmitat               | 17164005         | 1        |
| Phoenix                  | Hartparaffin                | 18070131         | 1        |
| Phoenix                  | Cetylpalmitat               | 18149912         | 1        |
| Phoenix                  | Hartfett                    | 18333904         | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gebleichtes          | 19124206         | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gelbes               | 20000280008      | 1        |
| Phoenix                  | Hartparaffin                | 21000732007      | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gebleichtes          | 21001267002      | 1        |
| Phoenix                  | Hartfett                    | 21003046011      | 2        |
| Phoenix                  | Cetylpalmitat               | 22001717001      | 1        |
| Phoenix                  | Wachs, gebleichtes          | 280A221115-01    | 1        |
| Phoenix                  | Hartfett W35                | 3076             | 1        |
| Phönix / 2               | Wachs, gelbes               | 20000280002      | 1        |
| Phönix, Caesar&Loret...  | Wachs, gelbes               | 191372001        | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 10849001         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 12367901         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 12367904         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 12367915         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 13031206         | 1        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 13131906         | 1        |
| Phönix                   | Paraffine, mikrokristalline | 13274301         | 1        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 13295919         | 1        |
| phönix                   | Wachs, gebleichtes          | 15292022         | 1        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 15301711         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 15317609         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 16038206         | 2        |
| phönix                   | Wachs, gelbes               | 16038207         | 1        |
| phönix                   | Wachs, gebleichtes          | 16163109         | 1        |
| Phönix                   | Hartfett                    | 16274203         | 1        |
| PHÖNIX                   | Wachs, gelbes               | 17011611         | 1        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 17043504         | 1        |
| Phönix                   | Kakaobutter                 | 17314902         | 1        |
| Phönix                   | Hartfett                    | 18000346         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 18049001         | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 18113501         | 1        |
| Phönix                   | Kakaobutter                 | 18135106         | 1        |
| Phönix                   | Hartfett                    | 18147902         | 2        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 18149912         | 1        |
| Phönix                   | Kakaobutter                 | 19000676003      | 4        |
| Phönix                   | Kakaobutter                 | 19036011         | 3        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 19139004         | 1        |
| Phönix                   | Hartparaffin                | 192463010        | 1        |
| Phönix                   | Cetylpalmitat               | 192869002        | 1        |
| Phönix                   | Kakaobutter                 | 2000169002       | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 20003602005      | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gebleichtes          | 20003825001      | 1        |
| Phönix                   | Hartparaffin                | 21000732007      | 1        |
| Phönix                   | Wachs, gelbes               | 21001423003      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-------------------------|----------------------|------------------|----------|
| Phönix                  | Cetylpalmitat        | 22001717004      | 1        |
| Phönix                  | Kakaobutter          | 27121            | 1        |
| Phönix                  | Hartfett             | 277212           | 1        |
| Phönix                  | Wachs, gebleichtes   | 280A171019       | 1        |
| Phönix                  | Hartfett W35         | B05-2013409      | 1        |
| Phytocomm               | Hartfett             | 209314           | 1        |
| Purren Apotheke         | Hartfett             | 10I03-N08        | 1        |
| Rondell Apotheke        | Hartfett             | 15185002         | 1        |
| Sanacorp 03.01.22       | Cetylpalmitat        | 220103CP         | 1        |
| Sanacorp WE:18.04.16... | Wachs, gelbes        | 15023004         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        |                  | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 1121300203       | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 12257009         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 12367910         | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 13027207         | 1        |
| sanacorp                | Kakaobutter          | 13140407         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 13335502         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 13378619         | 1        |
| Sanacorp                | Hartfett             | 14126203         | 1        |
| sanacorp                | Hartfett             | 14338703         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 16038203         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 16163105         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 16163114         | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 16186805         | 1        |
| Sanacorp                | Hartfett             | 16274202         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 17011604         | 2        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 17011609         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 17011612         | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 17043504         | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 17055908         | 3        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 170559908        | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 17164004         | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 17314902         | 1        |
| Sanacorp                | Hartfett W35         | 17k09-b03-346709 | 1        |
| Sanacorp                | Hartparaffin         | 18070131         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 18113501         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 18113502         | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | 18135106         | 3        |
| Sanacorp                | Hartfett             | 18147907         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 18239106         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 18299201         | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 191242002        | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 191372001        | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 19137202         | 1        |
| Sanacorp                | Hartparaffin         | 19246300         | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 192859003        | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 192859005        | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 20000280008      | 1        |
| Sanacorp                | Hartfett W35         | 20000603         | 3        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 20000975002      | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 20003825001      | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gelbes        | 21001423001      | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 22000395002      | 1        |
| Sanacorp                | Wachs, gebleichtes   | 280A171019       | 1        |
| Sanacorp                | Natriumdodecylsulfat | 5/AKD1           | 1        |
| Sanacorp                | Natriumdodecylsulfat | 5/AKD6           | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 8/AKD12          | 1        |
| Sanacorp                | Cetylpalmitat        | 8/AKD13          | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | AKD27            | 1        |
| Sanacorp                | Kakaobutter          | AKD28            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz           | Charge     | Spektren |
|-------------------------|--------------------|------------|----------|
| Spinnrad / Phönix       | Kakaobutter        | 719300202  | 1        |
| Spinnrad/ Noweda/ 08... | Kakaobutter        | 920300201  | 1        |
| Spinnrad/ Sanacorp 2... | Kakaobutter        | 719300202  | 1        |
| Spinnrad/GEHE           | Kakaobutter        | 920300201  | 1        |
| Spinnrad/Noweda         | Wachs, gebleichtes | 118048061  | 2        |
| Spinnrad/Noweda         | Kakaobutter        | 317300201  | 1        |
| Spinnrad/Noweda         | Kakaobutter        | 717300202  | 1        |
| Spinnrad                | Kakaobutter        | 1017300203 | 1        |
| Spinnrad                | Kakaobutter        | 1017300212 | 1        |
| Spinnrad                | Wachs, gebleichtes | 1018048062 | 1        |
| Spinnrad                | Wachs, gebleichtes | 1121402003 | 1        |
| Spinnrad                | Wachs, gebleichtes | 118048061  | 1        |
| spinnrad                | Kakaobutter        | 1218300203 | 1        |
| Spinnrad                | Kakaobutter        | 221302051  | 1        |
| Spinnrad                | Wachs, gebleichtes | 317048061  | 1        |
| Spinnrad                | Kakaobutter        | 319300201  | 1        |
| spinnrad                | Kakaobutter        | 3252       | 1        |
| Spinnrad                | Kakaobutter        | 512300202  | 1        |
| spinnrad                | Wachs, gebleichtes | 718402002  | 1        |
| Unisan                  | Hartparaffin       | 11166911   | 3        |
| Wachs alt               | Wachs, gelbes      |            | 2        |

- 216 782 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 251 Chargen von 711 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachse / Fette* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 2687            | 0              | 146 444         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 1853            | 10             | 172 380         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 5376            | 4              | 216 782         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 99,7767 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 99,4632 % (> 99,3022 %)  |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8996 %) | 99,9257 % (> 99,8699 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 20865     | 20865                  | 0,00                         | 150,54                             |
| 20986     | 20986                  | 0,00                         | 109,65                             |
| 21067     | 22479                  | 14,57                        | 147,23                             |
| 21433     | 23511                  | 5,35                         | 134,03                             |
| 21482     | 24813                  | 17,02                        | 149,56                             |
| 21483     | 21483                  | 0,00                         | 88,20                              |
| 21682     | 21682                  | 0,00                         | 66,85                              |
| 21731     | 22349                  | 2,88                         | 124,59                             |
| 21766     | 22330                  | 6,80                         | 69,72                              |
| 21875     | 23639                  | 5,56                         | 127,54                             |
| 21880     | 21880                  | 0,00                         | 138,27                             |
| 21984     | 21984                  | 0,00                         | 141,46                             |
| 22244     | 23511                  | 8,73                         | 138,26                             |
| 22245     | 23511                  | 5,69                         | 125,49                             |
| 22325     | 21984                  | 4,18                         | 123,89                             |
| 22330     | 22330                  | 0,00                         | 67,72                              |
| 22338     | 21880                  | 5,98                         | 137,77                             |
| 22348     | 23067                  | 7,48                         | 142,03                             |
| 22349     | 22349                  | 0,00                         | 128,05                             |
| 22352     | 23278                  | 13,55                        | 102,82                             |
| 22479     | 22479                  | 0,00                         | 141,57                             |
| 22486     | 22486                  | 0,00                         | 112,78                             |
| 22956     | 23511                  | 19,58                        | 136,34                             |
| 23067     | 23067                  | 0,00                         | 145,55                             |
| 23242     | 24715                  | 12,45                        | 102,53                             |
| 23278     | 23278                  | 0,00                         | 98,15                              |
| 23511     | 23511                  | 0,00                         | 129,74                             |
| 23560     | 23817                  | 7,31                         | 126,93                             |
| 23565     | 23067                  | 43,89                        | 145,26                             |
| 23601     | 21880                  | 5,63                         | 138,42                             |
| 23639     | 23639                  | 0,00                         | 121,74                             |
| 23705     | 23067                  | 44,37                        | 146,24                             |
| 23707     | 23067                  | 6,54                         | 145,68                             |
| 23817     | 23817                  | 0,00                         | 111,27                             |
| 24715     | 24715                  | 0,00                         | 95,32                              |
| 24716     | 24716                  | 0,00                         | 96,79                              |
| 24720     | 24720                  | 0,00                         | 137,07                             |
| 24813     | 24813                  | 0,00                         | 148,37                             |
| 24870     | 23511                  | 4,35                         | 134,36                             |
| 25047     | 21880                  | 13,55                        | 139,59                             |
| 25216     | 25216                  | 0,00                         | 93,59                              |
| 25381     | 22479                  | 23,72                        | 145,71                             |
| 25384     | 23067                  | 6,06                         | 153,27                             |
| 25387     | 22349                  | 7,63                         | 142,61                             |
| 25434     | 22349                  | 26,90                        | 136,53                             |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Proben-ID</b> | <b>Referenz-<br/>proben-ID</b> | <b>Abstand zur<br/>Referenzprobe</b> | <b>Abstand zur<br/>nächsten Fremdprobe</b> |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 25445            | 21880                          | 9,07                                 | 139,78                                     |
| 25639            | 25639                          | 0,00                                 | 141,81                                     |
| 25723            | 25723                          | 0,00                                 | 74,32                                      |
| 25739            | 23511                          | 18,07                                | 105,41                                     |
| 26108            | 26108                          | 0,00                                 | 94,49                                      |
| 26362            | 26362                          | 0,00                                 | 139,81                                     |
| 26622            | 23511                          | 38,44                                | 159,03                                     |
| 26696            | 26696                          | 0,00                                 | 95,77                                      |
| 26734            | 25723                          | 19,20                                | 100,62                                     |
| 26745            | 22349                          | 6,42                                 | 127,37                                     |
| 26910            | 23511                          | 8,27                                 | 113,84                                     |
| 26959            | 26959                          | 0,00                                 | 112,20                                     |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Weinsäure</b>                                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20014-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Weinsäure               | 9     | 4     | 170   |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

| Art der Abgrenzung |                                                        |
|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Ascorbinsäure      | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 86,84                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz  | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Weinsäure | 15130201 | 22383     | 60       | 20150416   |
| Caelo     | Weinsäure | 15164001 | 22384     | 60       | 1704461    |
| Caelo     | Weinsäure | 161468   | 22613     | 40       | 20160607*  |
| Caelo     | Weinsäure | 21000301 | 25628     | 40       | 20210301*  |
| Caelo     | Weinsäure | 21000938 | 25699     | 50       | 20210430*  |
| Euro OTC  | Weinsäure | 1907022  | 24806     | 40       | 20190813*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Weinsäure | 13I25-B01-294093 | 22391     | 60       | 1711509    |
| Fagron    | Weinsäure | 14G07-B02-308554 | 22501     | 40       | 20140827   |
| Fagron    | Weinsäure | 21J15-B03-220487 | 26397     | 40       | 20220126   |
| Fagron    | Weinsäure | 21J15-B03-220487 | 26397SI   | 20       | 20220126   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 450 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 148 681 Spektren aus insgesamt 2740 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz  | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-----------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Weinsäure | 13217803         | 21457     | 60       |
| Caelo     | Weinsäure | 181212           | 24015     | 40       |
| Caelo     | Weinsäure | 21002221         | 25799     | 50       |
| Fagron    | Weinsäure | 14G07-B02-322976 | 23527     | 40       |

- 174 053 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 432 Spektren von 206 *Apo-Ident*-Kunden aus 178 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 169 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant     | Substanz  | Charge           | Spektren |
|---------------|-----------|------------------|----------|
|               | Weinsäure | 20J05B01202754   | 1        |
|               | Weinsäure | 21000301006      | 1        |
| apomix        | Weinsäure |                  | 1        |
| apomix        | Weinsäure | 1111             | 1        |
| Beiersdorf AG | Weinsäure | 11G19-N08        | 2        |
| Caelo         | Weinsäure |                  | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 10073105         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 10180708         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 10180713         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 10180714         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 10199713         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 11169406         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 1169406          | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 11k10-n07        | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 1204102          | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12044101         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 12044102         | 3        |
| Caelo         | Weinsäure | 12044103         | 4        |
| Caelo         | Weinsäure | 12044119         | 3        |
| Caelo         | Weinsäure | 12240402         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12240413         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12240415         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286903         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286904         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286906         | 4        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286911         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286924         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286932         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286934         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12286939         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 12H02-n07        | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 13116306         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 13116307         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 13116308         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 13217803         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 13217806         | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 13217807         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 13B15-N01        | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 13L25-B01-294093 | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 14054521         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 14186211         | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 14186213         | 4        |
| Caelo         | Weinsäure | 14G07-B02-308555 | 2        |
| Caelo         | Weinsäure | 14G07-B02-330640 | 1        |
| Caelo         | Weinsäure | 15045303         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz  | Charge              | Spektren |
|-----------|-----------|---------------------|----------|
| Caelo     | Weinsäure | 15045304            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 151302              | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 15130201            | 6        |
| Caelo     | Weinsäure | 15130205            | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 15130206            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 15130207            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 15164001            | 4        |
| Caelo     | Weinsäure | 15164002            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 15164008            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 15164010            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349101            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349102            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349105            | 9        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349106            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349109            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 15349110            | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 16146806            | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 16146809            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 16146811            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 16260403            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 16260404            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 16260405            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 16260406            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 17091402            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 17337504            | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 17337505            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 17337506            | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 17347103            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 17347104            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 1812104             | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121201            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121204            | 6        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121205            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121208            | 6        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121210            | 5        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121211            | 9        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121212            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 18121214            | 9        |
| Caelo     | Weinsäure | 182394004           | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18239403            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18239405            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 18239406            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 18239407            | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 18239407/P-04121921 | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 191825002           | 10       |
| Caelo     | Weinsäure | 191825003           | 12       |
| Caelo     | Weinsäure | 191825004           | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 191825006           | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 19182502            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 19825005            | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 21000301001         | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 21000938002         | 3        |
| Caelo     | Weinsäure | 21000938006         | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 21000938007         | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 21000938008         | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 21002221001         | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 2717I-01053         | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 4110N-01053         | 1        |
| Caelo     | Weinsäure | 708061              | 2        |
| Caelo     | Weinsäure | 8051809             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| <b>Lieferant</b>          | <b>Substanz</b> | <b>Charge</b>     | <b>Spektren</b> |
|---------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Caelo                     | Weinsäure       | 9041703           | 1               |
| Caelo                     | Weinsäure       | 9494239           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 17337504          | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 18239405          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 18121211          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 191825003         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Weinsäure       | 18121211          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Weinsäure       | 18121214          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Weinsäure       | 191825002         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH/Gehe | Weinsäure       | 9494222           | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 191825004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 182394004         | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 18239405          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 17337505          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Weinsäure       | 18121212          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 18121204          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 18121208          | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 18121210          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 18121211          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 18239405          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 191825002         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 191825003         | 6               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 191825004         | 3               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 191825005         | 2               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 19182501          | 1               |
| Caesar & Loretz GmbH      | Weinsäure       | 21000938003       | 3               |
| Caesar & Loretz/ Noweda   | Weinsäure       | 12044103          | 1               |
| canea, anzag              | Weinsäure       | 12286906          | 1               |
| Distillerie Mazzari/...   | Weinsäure       | 13405             | 1               |
| E-plus                    | Weinsäure       | 15349107          | 1               |
| Euro OTC                  | Weinsäure       | 1604046-02        | 1               |
| Euro OTC                  | Weinsäure       | 17347103          | 1               |
| Euro OTC                  | Weinsäure       | 702265            | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 1106211053        | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 11E24-N06         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 11E24-N060752/764 | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12131             | 2               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12225             | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12F18-N02         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12F18-No2         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12H02-N07         | 3               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12K16-N02         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 12K29-B01-285247  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13/25-B01         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13/25-B01-285487  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13/25-B01-285488  | 2               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13/25-B01-294094  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 1325-B01-294093   | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 1325-B01-294094   | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13B15N01          | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13B15-N01         | 8               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13G03-N14         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01         | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-285487  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-285488  | 2               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-b01-294093  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-294093  | 3               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-294094  | 5               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-294095  | 1               |
| Fagron                    | Weinsäure       | 13I25-B01-285488  | 1               |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-----------|------------------|----------|
| Fagron                  | Weinsäure | 14186212         | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14519            | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-802        | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02        | 3        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02-308554 | 3        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02-308555 | 2        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02-322976 | 2        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02-322977 | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 14G07-B02-330640 | 4        |
| Fagron                  | Weinsäure | 15045303         | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 18G17-B01-351824 | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 20151112-2       | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 20A17-B04-196364 | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 20A17-B04-200531 | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 20A17-B04-200532 | 2        |
| Fagron                  | Weinsäure | 20J05-B01-202753 | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 2414E1053        | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | 2513M01053       | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | B04-2005302      | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | P161019AT09/18   | 1        |
| Fagron                  | Weinsäure | xxxxxxx          | 1        |
| fischar, Gehe           | Weinsäure | 700061           | 1        |
| Fischar/Gehe            | Weinsäure | 705061           | 1        |
| Fischar/PH              | Weinsäure | 700061           | 1        |
| Fischar/Phönix 05.07... | Weinsäure | 700061           | 1        |
| Fischar/Phönix          | Weinsäure | 704021           | 1        |
| Fischar                 | Weinsäure | 704061           | 2        |
| Fischar                 | Weinsäure | 705061           | 1        |
| Fischar                 | Weinsäure | 709041           | 1        |
| Fischer/AHD             | Weinsäure | 700061           | 1        |
| Fragon/Sanacorp         | Weinsäure | 13G03-N14        | 2        |
| Gatt-Koller / Phoenix   | Weinsäure | 3334/08131514    | 1        |
| GEHE 14.04.2014         | Weinsäure | 12H02-N07        | 1        |
| GEHE 14.04.2014         | Weinsäure | 13G03-N14        | 2        |
| Gehe/Fischer            | Weinsäure | 706061           | 1        |
| Gehe/Henry Lamotte      | Weinsäure | 17/12            | 1        |
| Gehe                    | Weinsäure | 1325-B01-285487  | 1        |
| Gehe                    | Weinsäure | 16146806         | 1        |
| Gehe                    | Weinsäure | 191825002        | 2        |
| Gehe                    | Weinsäure | 703061           | 1        |
| Gehe                    | Weinsäure | 7284696          | 1        |
| Hänseler                | Weinsäure |                  | 1        |
| Klenk                   | Weinsäure | 13405            | 1        |
| L12                     | Weinsäure | 14G07-B02-308555 | 1        |
| Nachprüfung             | Weinsäure | 2082019-13       | 1        |
| Noweda 20.7.19          | Weinsäure | 18121212         | 1        |
| Noweda/ Fischar         | Weinsäure | 702061           | 1        |
| Noweda                  | Weinsäure | 7284696          | 1        |
| Otto Fischar/ Gehe      | Weinsäure | 709041           | 1        |
| Otto Fischar            | Weinsäure | 705061           | 2        |
| Otto Fischer GmbH       | Weinsäure | 705061           | 1        |
| Phoenix                 | Weinsäure | 12044115         | 1        |
| Phoenix                 | Weinsäure | 12Ho2-N07        | 1        |
| Phoenix                 | Weinsäure | 12K29B01         | 1        |
| Phoenix                 | Weinsäure | 13116308         | 1        |
| Phönix Gotha            | Weinsäure | 704021           | 1        |
| Phönix                  | Weinsäure | 11e24-n06        | 1        |
| Phönix                  | Weinsäure | 12286904         | 1        |
| Phönix                  | Weinsäure | 13/25-B01-294094 | 1        |
| Phönix                  | Weinsäure | 18121208         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz  | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-----------|-------------|----------|
| Sanacorp WE: 19.0518... | Weinsäure | 16260406    | 1        |
| Sanacorp                | Weinsäure | 17347104    | 2        |
| Sanacorp                | Weinsäure | 191825005   | 2        |
| schubert / Phoenix      | Weinsäure | 1014PLV-755 | 1        |
| Spangropharm            | Weinsäure | 10073111    | 1        |

- 221 730 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 133 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 450             | 0              | 148 681         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 190             | 0              | 174 053         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 424             | 8              | 221 730         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,6667 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,8421 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,1481 % (> 97,4537 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:



| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22383     | 22613                  | 8,63                         | 220,16                             |
| 22384     | 22384                  | 0,00                         | 217,25                             |
| 22391     | 22391                  | 0,00                         | 220,55                             |
| 22501     | 22391                  | 3,73                         | 222,16                             |
| 22613     | 22613                  | 0,00                         | 222,87                             |
| 24806     | 24806                  | 0,00                         | 219,31                             |
| 25628     | 25628                  | 0,00                         | 224,66                             |
| 25699     | 25699                  | 0,00                         | 224,26                             |
| 26397     | 22391                  | 5,38                         | 224,43                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Wollwachsalkohole</b>                                        |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20495-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alchoholes adipis lanae; Alchoholes lanae; Wollwachsalkohole (pestizidarm)

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Wollwachsalkohole       | 5     | 2     | 20    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                        |
|---------------------------|-------------------------------------------|
| Wollwachsalkoholcreme DAB | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz |
| Wollwachsalkoholcreme SR  | anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                         | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Glycerolmonostearat, emulgierend | 74,61                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz          | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 13380601 | 21520     | 40       | 1412037    |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 153703   | 22328     | 60       | 20151111*  |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 153703   | 22329     | 60       | 20151111*  |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 163530   | 23098     | 40       | 20161223*  |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 191275   | 24722     | 40       | 20190606*  |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 22002307001 | 26302     | 40       | 20220805   |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 22002307001 | 26302SI   | 20       | 20220805   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 148 831 Spektren aus insgesamt 2744 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz          | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 173160 | 23972     | 40       |
| Caelo     | Wollwachsalkohole | 181619 | 24165     | 40       |

- 174 163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 34 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant               | Substanz          | Charge      | Spektren |
|-------------------------|-------------------|-------------|----------|
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 11011401    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 12340505    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 13071502    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 13083906    | 2        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 13083912    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 13226408    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 13380601    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 14262501    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 15304502    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 15304505    | 3        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 17169701    | 3        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 18092502    | 3        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 18161904    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 18161912    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 20002460003 | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 21002143004 | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 23101408    | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 4/2015      | 1        |
| Caelo                   | Wollwachsalkohole | 6111801     | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wollwachsalkohole | 19127504    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Wollwachsalkohole | 20002460003 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wollwachsalkohole | 18161904    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wollwachsalkohole | 19127504    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Wollwachsalkohole | 20002460003 | 1        |
| Cealo/ Noweda           | Wollwachsalkohole | 13380601    | 1        |
| Fagron                  | Wollwachsalkohole | 16235702    | 1        |

- 222 128 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 287 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 300             | 0              | 148 831         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 33              | 1              | 222 128         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | <b>Spezifität</b>        | <b>Erkennungsrate</b>    |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 97,0588 % (> 88,2353 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21520     | 21520              | 0,00                      | 117,37                          |
| 22328     | 22328              | 0,00                      | 129,61                          |
| 22329     | 22329              | 0,00                      | 127,29                          |
| 23098     | 23098              | 0,00                      | 121,44                          |
| 24722     | 24722              | 0,00                      | 127,76                          |
| 26302     | 22329              | 19,06                     | 126,84                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.





# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylitol**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20994-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylitolum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Xylitol                 | 6     | 4     | 23    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Mannitol | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Xylose   | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 69,78                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Xylitol  | 14068206 | 21755     | 60       | 20140317   |
| Caelo     | Xylitol  | 15135405 | 22248     | 60       | 20150417   |
| Caelo     | Xylitol  | 15135405 | 22579     | 40       | 20150417   |
| Caelo     | Xylitol  | 20002926 | 25619     | 40       | 20201027*  |
| Caelo     | Xylitol  | 23000539 | 26692     | 40       | 20230331*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Xylitol  | 23000539         | 26692SI   | 20       | 20230331*          |
| Fagron    | Xylitol  | 14G04-B04-298356 | 21754     | 60       | AR-15-FG-008046-01 |
| Fagron    | Xylitol  | 14G04-B04-303524 | 22254     | 60       | 20140919           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 751 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Xylitol  | 15388101 | 22578     | 40       |
| Caelo     | Xylitol  | 163174   | 23061     | 40       |
| Caelo     | Xylitol  | 181133   | 24041     | 40       |
| Caelo     | Xylitol  | 21004147 | 26002     | 40       |
| Caelo     | Xylitol  | 21004147 | 26002SI   | 10       |

- 174 073 Spektren aus insgesamt 3463 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identi-

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 39 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 23 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz | Charge           | Spektren |
|----------------------|----------|------------------|----------|
| Caelo                | Xylitol  | 1219Q-02787      | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 12240612         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 13230302         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 13230305         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 13230309         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 13230315         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 14061401         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 14068206         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 14G04-B04-298356 | 2        |
| Caelo                | Xylitol  | 15388104         | 3        |
| Caelo                | Xylitol  | 16317401         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 18045302         | 4        |
| Caelo                | Xylitol  | 18113304         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 18235908         | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 19120404         | 2        |
| Caelo                | Xylitol  | 20003607001      | 2        |
| Caelo                | Xylitol  | 3314M-02787      | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 5112I-02787      | 1        |
| Caelo                | Xylitol  | 718I-02787       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Xylitol  | 20003607001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH | Xylitol  | 20003607013      | 1        |
| Fagron               | Xylitol  | 12J25-N06        | 2        |
| Fagron               | Xylitol  | 13/23-N06        | 1        |
| Fagron               | Xylitol  | 13H28N10         | 1        |
| Fagron               | Xylitol  | 13H28-N10        | 2        |
| Fagron               | Xylitol  | 14G04-B04-303524 | 2        |
| Fagron               | Xylitol  | 16c14-B02-320887 | 1        |

- 222 123 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 282 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 380             | 0              | 148 751         |
| Typ B | 0              | 170             | 0              | 174 073         |
| Typ C | 0              | 39              | 0              | 222 123         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,4211 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 96,4706 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 84,6154 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21754     | 21754              | 0,00                      | 185,50                          |
| 21755     | 26692              | 6,86                      | 180,94                          |
| 22248     | 26692              | 6,16                      | 180,76                          |
| 22254     | 21754              | 5,45                      | 182,80                          |
| 22579     | 26692              | 7,14                      | 183,23                          |
| 25619     | 25619              | 0,00                      | 181,51                          |
| 26692     | 26692              | 0,00                      | 180,23                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Xylometazolinhydrochlorid</b>                                |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20025-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum; Xylometazolinum hydrochloricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe   | Typ A | Typ B | Typ C |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Xylometazolinhydrochlorid | 6     | 4     | 77    |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz               | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Mepivacainhydrochlorid | 68,28                  | —                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz                  | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------------|------------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13344901         | 21516     | 60       | 1501655            |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13344901         | 21517     | 60       | 20131119           |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074211         | 23246     | 40       | 20160318           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 13I18-B03-295481 | 21722     | 60       | AR-15-FG-007785-01 |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 14K19-B05-305006 | 21927     | 60       | 20141128           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 14K19-B05-305006 | 21927SI   | 60       | 20141128           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 19B07-B02-373357 | 25735     | 40       | 20190408           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 19B07-B02-373357 | 25735SI   | 40       | 20190408           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 21K10-B04-215749 | 26060     | 40       | 20211207           |
| Fagron    | Xylometazolinhydrochlorid | 21K10-B04-215749 | 26060SI   | 40       | 20211207           |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben



stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 148 631 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz                  | Charge      | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------------|-------------|----------------------|----------|
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 170739      | 23314                | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 173457      | 23832                | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078002 | 25734                | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302    | 26023                | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13344901    | 21517SI <sup>†</sup> | 60       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074211    | 23246SI <sup>†</sup> | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 170739      | 23314SI              | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 170739      | 23320                | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 170739      | 23320SI              | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 173457      | 23832SI              | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078002 | 25734SI              | 40       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302    | 26023SI              | 40       |

- 173 743 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 249 Spektren von 164 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 77 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant | Substanz                  | Charge       | Spektren |
|-----------|---------------------------|--------------|----------|
| Alliance  | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302001  | 2        |
|           | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302010  | 1        |
|           | Xylometazolinhydrochlorid | 2200302004   | 1        |
|           | Xylometazolinhydrochlorid | 192761007    | 2        |
| Alliance  | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302004  | 1        |
| Anzag     | Xylometazolinhydrochlorid | 12027911     | 1        |
| Anzag     | Xylometazolinhydrochlorid | 15037907     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 10118821     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12027906     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287201     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287203     | 8        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287204     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287210     | 7        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287212     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 12287213     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13171202     | 10       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13171203     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13171205     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13344901     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 13344908     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15037906     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15037907     | 4        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15037910     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15037912     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15292803     | 3        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15292804     | 5        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15292811     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 15292812     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 153037907    | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 160740209    | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074201     | 4        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074202     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074205     | 6        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074209     | 8        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 160742095416 | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074216     | 3        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16074217     | 3        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 16322082     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 1703902      | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 1703909      | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17073902     | 3        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17073905     | 8        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17073908     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17073909     | 4        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17344512     | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17345703     | 12       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17345706     | 2        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17345707     | 3        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17345708     | 4        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 17345712     | 4        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 181102181    | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 192751007    | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 192761005    | 15       |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 192761007    | 7        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 2031502      | 1        |
| Caelo     | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078001  | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                  | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078002      | 2        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078003      | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078004      | 3        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 2100078004       | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 21003217001      | 2        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 21003217002      | 4        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 2200030004       | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302004      | 2        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302008      | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 23051820         | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 24111202         | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 9276404          | 1        |
| Caelo                   | Xylometazolinhydrochlorid | 9278404          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078002      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078004      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 17345712         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 192761005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 17345710         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH... | Xylometazolinhydrochlorid | 192761005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17073902         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345706         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345707         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345708         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345710         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345712         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 192761007        | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078001      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 21000078004      | 7        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 21003217002      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302001      | 1        |
| Celoa vdL               | Xylometazolinhydrochlorid | 13171202         | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 10416XMHC        | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 12287210         | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 12G31-N01        | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 13171203         | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 1318-B03-295479  | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 13E06-N11        | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 13I09-N02        | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 15Jo6-B99-313751 | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 15K25-B07-318956 | 1        |
| Fagron                  | Xylometazolinhydrochlorid | 21K10-B04-215749 | 1        |
| Gehe                    | Xylometazolinhydrochlorid | 10118802         | 1        |
| Gehe                    | Xylometazolinhydrochlorid | 16074201         | 1        |
| GEHE                    | Xylometazolinhydrochlorid | 16074209         | 1        |
| Gehe                    | Xylometazolinhydrochlorid | 17345703         | 1        |
| Geilenkirchen           | Xylometazolinhydrochlorid | 16074209         | 1        |
| Geilenkirchen           | Xylometazolinhydrochlorid | 17345708         | 1        |
| InfectoPharm/Gehe       | Xylometazolinhydrochlorid | 17345707         | 1        |
| Nachprüfung             | Xylometazolinhydrochlorid | 4317E-03337      | 1        |
| Noweda                  | Xylometazolinhydrochlorid | 12027902         | 1        |
| Noweda                  | Xylometazolinhydrochlorid | 12287203         | 1        |
| Noweda                  | Xylometazolinhydrochlorid | 17345708         | 1        |
| Sanacorp                | Xylometazolinhydrochlorid | 12027902         | 1        |
| Sanacorp                | Xylometazolinhydrochlorid | 15037906         | 1        |
| Sanacorp                | Xylometazolinhydrochlorid | 17345703         | 1        |
| sanacorp                | Xylometazolinhydrochlorid | 22000302003      | 1        |

- 221 913 Spektren von 1404 Apo-Ident-Kunden aus 47 229 Chargen von 719 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylometazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 500             | 0              | 148 631         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 500             | 0              | 173 743         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 246             | 3              | 221 913         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 98,8000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,7952 % (> 97,5904 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21516     | 21516              | 0,00                      | 81,27                           |
| 21517     | 21516              | 5,33                      | 82,51                           |
| 21722     | 21722              | 0,00                      | 84,89                           |
| 21927     | 21722              | 7,86                      | 86,16                           |
| 23246     | 21722              | 6,50                      | 83,28                           |
| 25735     | 21722              | 10,92                     | 84,84                           |
| 26060     | 21722              | 8,76                      | 84,51                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xylose**  
Substanzklasse Arzneistoffe Fest  
Berichtsdatum 29.02.2024  
Berichtsnummer 20517-2024-02-29  
Ausführende Firma HiperScan GmbH  
Weißeritzstraße 3  
01067 Dresden  
Germany

## Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Xylose                  | 6     | 6     | 27    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Xylose* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|          | Art der Abgrenzung                                     |
|----------|--------------------------------------------------------|
| Fructose | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Glucose  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Xylitol  | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 81,28                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|--------------------|
| Caelo     | Xylose   | 14218902    | 21606     | 60       | AR-14-FG-013086-01 |
| Caelo     | Xylose   | 17160902    | 23413     | 40       | 20170704           |
| Caelo     | Xylose   | 191802002   | 25437     | 40       | 20190819           |
| Caelo     | Xylose   | 21000133001 | 25732     | 50       | 20210219           |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge           | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|----------|------------------|-----------|----------|------------|
| Fagron    | Xylose   | 13A31-B40-292395 | 21763     | 60       | 20140407   |
| Fagron    | Xylose   | 16A25-B05-328261 | 23524     | 40       | 20160215   |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 841 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz | Charge      | Proben-ID | Spektren |
|-----------|----------|-------------|-----------|----------|
| Caelo     | Xylose   | 13133402    | 20868     | 40       |
| Caelo     | Xylose   | 162064      | 22758     | 40       |
| Caelo     | Xylose   | 171609      | 23656     | 40       |
| Caelo     | Xylose   | 173188      | 23849     | 40       |
| Caelo     | Xylose   | 190499      | 24527     | 40       |
| Caelo     | Xylose   | 22000045004 | 26310     | 30       |
| Caelo     | Xylose   | 22000045004 | 26310SI   | 20       |

- 173 993 Spektren aus insgesamt 3461 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 45 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 27 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz | Charge           | Spektren |
|----------------------|----------|------------------|----------|
|                      | Xylose   | 23000619001      | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 11031501         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 12120101         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 13133404         | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 13133410         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 13133414         | 3        |
| Caelo                | Xylose   | 16002301         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 16002302         | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 16002309         | 3        |
| Caelo                | Xylose   | 16206405         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 17160902         | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 17160905         | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 17318803         | 4        |
| Caelo                | Xylose   | 17318809         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 19049902         | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 19180205         | 2        |
| Caelo                | Xylose   | 21000133002      | 1        |
| Caelo                | Xylose   | 5031501          | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Xylose   | 20000783003      | 2        |
| Ebert & Jacobi 12... | Xylose   | 16002301         | 2        |
| Eigenherstellung     | Xylose   | 80414HJK01       | 1        |
| Euro OTC             | Xylose   |                  | 1        |
| Fagron               | Xylose   | 10121401         | 1        |
| Fagron               | Xylose   | 13133415         | 1        |
| Fagron               | Xylose   | 14E-B03_300658   | 1        |
| Fagron               | Xylose   | 28111405         | 1        |
| Fagron               | Xylose   | 80414PJK01       | 1        |
| Falcento             | Xylose   | 2013051801       | 1        |
| Phoenix 20.06.2014   | Xylose   | 13A31-B04-292396 | 1        |
| Phoenix Goettin      | Xylose   | 13133422         | 1        |

- 222 117 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 279 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|       | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|-------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Typ A | 0              | 290             | 0              | 148 841         |
| Typ B | 0              | 250             | 0              | 173 993         |
| Typ C | 0              | 45              | 0              | 222 117         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|       | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|-------|--------------------------|--------------------------|
| Typ A | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| Typ B | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 97,6000 %) |
| Typ C | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 86,6667 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

### Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21606     | 21606              | 0,00                      | 153,21                          |
| 21763     | 21606              | 21,12                     | 154,46                          |
| 23413     | 21606              | 17,40                     | 155,47                          |
| 23524     | 21606              | 18,95                     | 152,12                          |
| 25437     | 21606              | 27,37                     | 173,94                          |
| 25732     | 21606              | 18,60                     | 165,74                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zinkacetat-Dihydrat</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20398-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetat dihydricus; Zincum aceticum purum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zinkacetat-Dihydrat     | 6     | 3     | 28    |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                         | Art der Abgrenzung                                     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|
| Natriumacetat-Trihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkstearat             | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Riboflavinphosphat-Natrium | 106,69                 | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 15383301 | 22728     | 40       | 20151127   |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 153833   | 23030     | 40       | 20151127*  |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 170204   | 23031     | 40       | 20170126*  |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 170204   | 23637     | 40       | 20172601*  |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422 | 25208     | 40       | 20191230*  |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302 | 25652     | 40       | 20210303*  |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583 | 26479     | 30       | 20221109*  |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583 | 26479SI   | 20       | 20221109*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 148 841 Spektren aus insgesamt 2743 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des *chemometrischen Modells* eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 140 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge   | Proben-ID | Spektren |
|-----------|---------------------|----------|-----------|----------|
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 17020404 | 23514     | 40       |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 182046   | 24213     | 40       |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 23001173 | 26895     | 40       |
| Caelo     | Zinkacetat-Dihydrat | 23001173 | 26895SI   | 20       |

- 174 103 Spektren aus insgesamt 3464 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 93 Spektren von 77 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant                 | Substanz            | Charge      | Spektren |
|---------------------------|---------------------|-------------|----------|
|                           | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583006 | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12134801    | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12134803    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12316401    | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12316403    | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12316404    | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 12316405    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 14133201    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 15160801    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 15160804    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 15383304    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 15383306    | 4        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 15383308    | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 17020403    | 3        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 17020404    | 3        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 17197601    | 9        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 17365807    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 18204604    | 6        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 18204610    | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422007 | 4        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422011 | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 20004443001 | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302002 | 2        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302006 | 5        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302011 | 1        |
| Caelo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422011 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Zinkacetat-Dihydrat | 18204610    | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH...   | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583004 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/Kehr | Zinkacetat-Dihydrat | 20004443001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 18204604    | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422007 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422011 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302002 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302006 | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 21000302014 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583004 | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH      | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583006 | 1        |
| Caesar/Sanacorp           | Zinkacetat-Dihydrat | 18204604    | 1        |
| Cealo                     | Zinkacetat-Dihydrat | 17197601    | 1        |
| Euro OTC                  | Zinkacetat-Dihydrat | 15383301    | 1        |
| Gehe                      | Zinkacetat-Dihydrat | 17020404    | 1        |
| Noweda                    | Zinkacetat-Dihydrat | 18204604    | 1        |
| phönix                    | Zinkacetat-Dihydrat | 15383301    | 1        |
| Phönix                    | Zinkacetat-Dihydrat | 17197601    | 1        |
| PHÖNIX                    | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422011 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|----------|
| Phönix    | Zinkacetat-Dihydrat | 2200253006  | 1        |
| phönix    | Zinkacetat-Dihydrat | 22002583004 | 1        |
| Sanacorp  | Zinkacetat-Dihydrat | 19000422011 | 1        |

- 222 069 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 280 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkacetat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 290             | 0              | 148 841         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 140             | 0              | 174 103         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 92              | 1              | 222 069         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 97,9310 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 95,7143 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 98,9247 % (> 95,6989 %)  |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 22728     | 23030                  | 4,33                         | 157,41                             |
| 23030     | 23030                  | 0,00                         | 157,25                             |
| 23031     | 23031                  | 0,00                         | 154,74                             |
| 23637     | 23637                  | 0,00                         | 154,82                             |
| 25208     | 25208                  | 0,00                         | 156,99                             |
| 25652     | 25652                  | 0,00                         | 152,65                             |
| 26479     | 26479                  | 0,00                         | 153,02                             |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zinkgluconat</b>                                             |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20379-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zinci gluconas; Zink-D-gluconat

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zinkgluconat            | 8     | 15    | 41    |

### Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                           | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------|
| Calciumgluconat           | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Eisen(II)-gluconat-Hydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkstearat               | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

### Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- [Submodell 04](#)

### Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz                   | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat         | 55,55                  | –                              |
| ⋮                          | ⋮                      | ⋮                              |
| Neomycinsulfat             | >50                    | 55,40                          |
| Riboflavinphosphat-Natrium | >50                    | 55,48                          |
| Gentamicinsulfat           | >50                    | 74,34                          |
| Magnesiumcitrat            | >50                    | 84,76                          |
| Mg-Ca-K-colaminphosphat    | >50                    | 121,98                         |
| Tobramycinsulfat           | >50                    | 134,30                         |
| Carbomere                  | >50                    | 185,06                         |
| Natriumtetraborat          | >50                    | 305,14                         |
| Finasterid                 | >50                    | 1626,51                        |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz     | Charge     | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|--------------|------------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Zinkgluconat | 170165     | 23034     | 40       | 20170125*  |
| Caelo     | Zinkgluconat | 170951     | 23292     | 40       | 20170518*  |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1407033-02 | 21709     | 60       | 20140902   |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1508007    | 21882     | 60       | 20150827*  |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1603035    | 22513     | 40       | 20160427*  |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1807019    | 24150     | 40       | 20180725*  |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2007007    | 25318     | 40       | 20200826*  |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2103006    | 25603     | 40       | 20210323*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 148 771 Spektren aus insgesamt 2741 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 680 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

| Lieferant | Substanz     | Charge           | Proben-ID | Spektren |
|-----------|--------------|------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Zinkgluconat | 161788           | 22619     | 40       |
| Caelo     | Zinkgluconat | 20002679         | 25611     | 40       |
| Caelo     | Zinkgluconat | 23001539         | 26893     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1606018          | 22700     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1701017          | 22994     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1706009          | 23544     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1711004          | 23730     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1810014          | 24347     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1902017          | 24635     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1910010          | 24942     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2007027          | 25316     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2110001          | 25887     | 50       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2208029          | 26338     | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2302019          | 26641     | 40       |
| Fagron    | Zinkgluconat | 22L30-B04-225958 | 26919     | 40       |
| Caelo     | Zinkgluconat | 23001539         | 26893SI   | 20       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2110001          | 25887SI   | 10       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2208029          | 26338SI   | 20       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2302019          | 26641SI   | 20       |

- 173 563 Spektren aus insgesamt 3452 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 420 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 41 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz     | Charge      | Spektren |
|----------------------|--------------|-------------|----------|
| Caelo                | Zinkgluconat | 16001601    | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 16178801    | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 17016502    | 3        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 17095103    | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 19044603    | 2        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 19044607    | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 19145103    | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 20000647002 | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 20002679003 | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 20003987002 | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 20003987005 | 1        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 21003511003 | 2        |
| Caelo                | Zinkgluconat | 23001539001 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Zinkgluconat | 19044607    | 1        |
| Euro OTC             | Zinkgluconat | 1312010-01  | 1        |
| Euro OTC             | Zinkgluconat | 1405011-01  | 1        |
| Euro OTC             | Zinkgluconat | 1508007-01  | 16       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz     | Charge             | Spektren |
|-----------|--------------|--------------------|----------|
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1508007-02         | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1603035-01         | 40       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1606018-01         | 34       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1606018-02         | 36       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1701017-01         | 31       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1706009-01         | 66       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 170901201          | 9        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1709012-0103707875 | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1711004-01         | 28       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1807019            | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1807019-01         | 14       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1810014-01         | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1902017-01         | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1902018-01         | 4        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 191001001          | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 1910010-01         | 2        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2007007            | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2007007-01         | 6        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2007027-01         | 17       |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2103006-01         | 9        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 211000101          | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 2110001-01         | 8        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | 27061711           | 1        |
| Euro OTC  | Zinkgluconat | ZGE-USP2004028     | 1        |
| Fagron    | Zinkgluconat | 14J30-B06-300520   | 1        |
| Fagron    | Zinkgluconat | 20G06-F01-372826   | 1        |
| Fagron    | Zinkgluconat | 22A21-B08-216993   | 1        |
| KOKO Gmbh | Zinkgluconat | 1810014-01         | 28       |

- 221 742 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 266 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 360             | 0              | 148 771         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 680             | 0              | 173 563         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 420             | 0              | 221 742         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 98,3333 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9905 %) | 100,0000 % (> 99,1176 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,8997 %) | 100,0000 % (> 98,5714 %) |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21709     | 25603              | 5,47                      | 63,54                           |
| 21882     | 21882              | 0,00                      | 63,87                           |
| 22513     | 22513              | 0,00                      | 72,41                           |
| 23034     | 23034              | 0,00                      | 61,39                           |
| 23292     | 23292              | 0,00                      | 61,93                           |
| 24150     | 24150              | 0,00                      | 69,78                           |
| 25318     | 25318              | 0,00                      | 61,81                           |
| 25603     | 25603              | 0,00                      | 66,21                           |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zinkorotat-Dihydrat</b>                                      |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 20424-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Zinkorotat-Dihydrat; Zinci orotas dihydricus; Zincum oroticum dihydricum

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zinkorotat-Dihydrat     | 3     | 1     | 1     |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Polymyxin-B-sulfat | 92,06                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|---------------------|-------------|-----------|----------|------------|
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 1203014-01  | 21038     | 40       | 1407431    |
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 13050005-02 | 21326     | 40       | 20130628*  |
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 2312002     | 26993     | 40       | 20231214*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

**Typ A** Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 149011 Spektren aus insgesamt 2746 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz            | Charge  | Proben-ID            | Spektren |
|-----------|---------------------|---------|----------------------|----------|
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 2302021 | 26631                | 40       |
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 2302021 | 26631SI              | 20       |
| Euro OTC  | Zinkorotat-Dihydrat | 2312002 | 26993SI <sup>†</sup> | 20       |

- 174163 Spektren aus insgesamt 3465 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant      | Substanz            | Charge    | Spektren |
|----------------|---------------------|-----------|----------|
| Ichtyol/Phönix | Zinkorotat-Dihydrat | 12B02-N02 | 1        |

<sup>†</sup>Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 120             | 0              | 149 011         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 80              | 0              | 174 163         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 0               | 1              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 95,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 92,5000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-proben-ID | Abstand zur Referenzprobe | Abstand zur nächsten Fremdprobe |
|-----------|--------------------|---------------------------|---------------------------------|
| 21038     | 21038              | 0,00                      | 228,37                          |
| 21326     | 21326              | 0,00                      | 235,13                          |
| 26993     | 26993              | 0,00                      | 153,30                          |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



# VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.5-2024-01

|                                    |                                                                 |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Validierte Substanz/Substanzgruppe | <b>Zinkstearat</b>                                              |
| Substanzklasse                     | Arzneistoffe Fest                                               |
| Berichtsdatum                      | 29.02.2024                                                      |
| Berichtsnummer                     | 24018-2024-02-29                                                |
| Ausführende Firma                  | HiperScan GmbH<br>Weißeritzstraße 3<br>01067 Dresden<br>Germany |

## Relevante Substanznamen

Zinkstearat; Zinci stearas

## Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

*keine Hinweise*

## Anwendbare Dokumente

978-3-7692-8115-6 *Europäisches Arzneibuch 11. Ausgabe, Grundwerk 2023* [3]  
Komm2.2.40 *Erfüllung von Ph. Eur. 2.2.40 durch Apo-Ident* [4]  
AA004 *Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

## Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

## Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

| Substanz/Substanzgruppe | Typ A | Typ B | Typ C |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Zinkstearat             | 2     | 1     | 1     |

## Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* sind.

Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser „verwandten“ Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

|                     | Art der Abgrenzung                                     |
|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Magnesiumstearat    | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkacetat-Dihydrat | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |
| Zinkgluconat        | Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar) |

## Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

*kein Zweite-Stufe-Modell*

## Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen*  $M$ , die nicht dem Kriterium  $M \geq 9$  genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand  $M \geq 9$  zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell  $M \geq 9$  erreichen.

Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

| Substanz           | Abstand im Hauptmodell | Abstand im Zweite-Stufe-Modell |
|--------------------|------------------------|--------------------------------|
| Cetylpalmitat      | 32,82                  | –                              |
| Wachs, gebleichtes | 34,31                  | –                              |
| Wachs, gelbes      | 38,00                  | –                              |
| Hartparaffin       | 38,12                  | –                              |
| Hartfett           | 50,69                  | –                              |

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

## Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* sind folgende Proben eingegangen:



| Lieferant | Substanz    | Charge   | Proben-ID | Spektren | Zertifikat |
|-----------|-------------|----------|-----------|----------|------------|
| Caelo     | Zinkstearat | 180628   | 24018     | 40       | 20180322*  |
| Caelo     | Zinkstearat | 22000651 | 26123     | 40       | 20220426*  |
| Caelo     | Zinkstearat | 22000651 | 26123SI   | 20       | 20220426*  |

## Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 545 536 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

### Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 149 031 Spektren aus insgesamt 2747 Chargen von 480 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

**Typ B** Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem <sup>†</sup> gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

| Lieferant | Substanz    | Charge | Proben-ID | Spektren |
|-----------|-------------|--------|-----------|----------|
| Caelo     | Zinkstearat | 182279 | 24500     | 40       |

- 174 203 Spektren aus insgesamt 3466 Chargen von 805 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

**Typ C** Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

| Lieferant            | Substanz    | Charge      | Spektren |
|----------------------|-------------|-------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH | Zinkstearat | 22002130001 | 1        |

- 222 161 Spektren von 1404 *Apo-Ident*-Kunden aus 47 307 Chargen von 719 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

## Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

|              | Falsch-Positiv | Richtig-Positiv | Falsch-Negativ | Richtig-Negativ |
|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| <b>Typ A</b> | 0              | 100             | 0              | 149 031         |
| <b>Typ B</b> | 0              | 40              | 0              | 174 203         |
| <b>Typ C</b> | 0              | 1               | 0              | 222 161         |

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

|              | Spezifität               | Erkennungsrate           |
|--------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Typ A</b> | 100,0000 % (> 99,9907 %) | 100,0000 % (> 94,0000 %) |
| <b>Typ B</b> | 100,0000 % (> 99,9906 %) | 100,0000 % (> 85,0000 %) |
| <b>Typ C</b> | 100,0000 % (> 99,9009 %) | k.A. (k.A.)              |

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

## Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

| Proben-ID | Referenz-<br>proben-ID | Abstand zur<br>Referenzprobe | Abstand zur<br>nächsten Fremdprobe |
|-----------|------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 24018     | 24018                  | 0,00                         | 46,06                              |
| 26123     | 26123                  | 0,00                         | 43,49                              |

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.



## Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

In die Generierung des [chemometrischen Modells](#) gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 276 Chargen. Daran wurden 12 941 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

| Lieferant     | Substanz                                             | Charge           | Spektren | Zertifikat     |
|---------------|------------------------------------------------------|------------------|----------|----------------|
| Caelo         | Aluminiumkaliumsulfat                                | 12144605         | 40       | beim Lieferant |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                                      | 13344603         | 40       | 0814J-03361    |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                                      | 16153902         | 40       | 2017A-03361    |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                                      | 13344603         | 60       | 0814J-03361    |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                                      | 13G08-N11        | 40       | 0814K-03361    |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                                      | 15L01-B05-315291 | 60       | 1316Q-03361    |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                                      | 13G08-N11        | 60       | 0814K-03361    |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                                      | 15L01-B05-315291 | 60       | 1316Q-03361    |
| Th. Geyer     | Amfetaminsulfat                                      | 67002            | 40       | 0814I-03361    |
| Th. Geyer     | Amfetaminsulfat                                      | 067043           | 40       | 2017C-03361    |
| Th. Geyer     | Amfetaminsulfat                                      | 67002            | 60       | 0814I-03361    |
| Flora Apot... | Amygdalin                                            | 13121802         | 40       | 1405619        |
| Auropure L... | Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%                  | PA02099-17102131 | 40       | beim Lieferant |
| Safic-Alcan   | Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%                  | BAE150902        | 60       | beim Lieferant |
| Safic-Alcan   | Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98%                  | BAE150902        | 60       | beim Lieferant |
| Caelo         | Anis                                                 | 13333903         | 40       | 20131018       |
| Caelo         | Anis, zerstoßen                                      | 13357101         | 40       | 20131202       |
| Fagron        | Barbital-Natrium                                     | 12F27-N02        | 40       | 0814I-07775    |
| Fagron        | Barbital-Natrium                                     | 14K14-B04-303353 | 60       | 1516I-07775    |
| Fagron        | Barbital-Natrium                                     | 12F27-N02        | 60       | 0814I-07775    |
| Fagron        | Barbital-Natrium                                     | 14K14-B04-303353 | 60       | 1516I-07775    |
| Klenk         | Beinwellwurzel                                       | 6244B130624      | 40       | 20130625       |
| Euro OTC      | Benfotiamin                                          | 2207006          | 40       | 20220729*      |
| Euro OTC      | Benfotiamin                                          | 2207006          | 20       | 20220729*      |
| Caelo         | Benzalkoniumchlorid                                  | 16171603         | 40       | 20160715       |
| Merck KGaA    | Benzoylperoxid, wasserhaltig                         | S7012241509      | 60       | 20130317       |
| Fagron        | Betamethason-17-valerat 1:10 Verreibung (Reisstärke) | 17F12-B10-34942  | 40       | 20170728       |
| Sigma-Aldrich | Betamethasonacetat                                   | LRAA8500         | 40       | CRS            |
| Sigma-Aldrich | Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium             | MKBS9676V        | 40       | CRS            |
| Caelo         | Bibergeil, gepulvert                                 | 12137409         | 40       | 1402590        |
| Klenk         | Birkenrinde, geschn.                                 | 0561A121121      | 40       | 20121127       |
| Caelo         | Bohnenhülsen, geschn.                                | 11030601         | 50       | 20110221       |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                             | 12172908         | 40       | 0814I-07774    |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                             | 16143001         | 40       | 2017A-07774    |
| Pharmorgana   | Calcium L-Aspartat Trihydrat                         | 1000230427       | 40       | beim Lieferant |
| Euro OTC      | Calciumcarbonat, leicht                              | 1611008-01       | 40       | 20161201       |
| Flora Apot... | Calciumcolaminphosphat                               | 14384            | 40       | beim Lieferant |
| Pharmorgana   | Calciumcolaminphosphat                               | 1000200822       | 40       | beim Lieferant |
| Pharmorgana   | Calciumcolaminphosphat                               | 1000210678       | 50       | beim Lieferant |
| Th. Geyer     | Calciumcolaminphosphat                               | 33299            | 60       | beim Lieferant |
| Th. Geyer     | Calciumcolaminphosphat                               | 66606            | 40       | beim Lieferant |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                                  | Charge           | Spektren | Zertifikat     |
|---------------|-------------------------------------------|------------------|----------|----------------|
| Euro OTC      | Calciumorotat-Dihydrat                    | 1401006-01       | 40       | 1412540        |
| Euro OTC      | Calciumorotat-Dihydrat                    | 1603003          | 40       | 20160329*      |
| Euro OTC      | Calciumorotat-Dihydrat                    | 1603003          | 40       | 20180615*      |
| Fagron        | Calciumorotat-Dihydrat                    | 12L04-N07        | 40       | beim Lieferant |
| Fagron        | Calciumorotat-Dihydrat                    | 13J23-N05        | 40       | beim Lieferant |
| Flora Apot... | Calciumorotat-Dihydrat                    | 0RC00119         | 40       | beim Lieferant |
| Caelo         | Carnaubawachs                             | 170903           | 40       | 20170512*      |
| Caelo         | Carnaubawachs                             | 183330           | 40       | 20190114*      |
| Pharmorgana   | Chrom(III)orotat-Hexahydrat               | 760020           | 40       | beim Lieferant |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 13259305         | 40       | 0814J-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 15224802         | 60       | 1316Q-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 15224802         | 60       | 1316Q-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 17003902         | 40       | 1917S-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 13259305         | 60       | 0814J-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 15224802         | 60       | 1316Q-01278    |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid                        | 15224802         | 60       | 1316Q-01278    |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid                        | 13I17-N02        | 40       | 0814I-01278    |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid                        | 16B11-B05-323386 | 40       | 1917Q-1278     |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid                        | 13I17-N02        | 60       | 0814I-01278    |
| Th. Geyer     | Cocainhydrochlorid                        | 60145            | 40       | 0814K-01278    |
| Th. Geyer     | Cocainhydrochlorid                        | 60145            | 60       | 0814K-01278    |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 13071504         | 40       | 0814J-01279    |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 15350703         | 60       | 1316R-01279    |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 13071504         | 60       | 0814J-01279    |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 15350703         | 60       | 1316R-01279    |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 13C11-N10        | 40       | 0814I-01279    |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 15F09-B02-310520 | 60       | 1316Q-01279    |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 16E17-B05-324109 | 40       | 2017A-01279    |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 13C11-N10        | 60       | 0814I-01279    |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 15F09-B02-310520 | 60       | 1316Q-01279    |
| Th. Geyer     | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 67038            | 40       | 0814K-01279    |
| Th. Geyer     | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 067054           | 40       | 2017D-01279    |
| Th. Geyer     | Codeinphosphat-Hemihydrat                 | 67038            | 60       | 0814K-01279    |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat          | 1508032          | 60       | 20150901*      |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat          | 1608002          | 40       | 20160824*      |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat          | 2001007          | 40       | 20200316*      |
| Euro OTC      | Desoxycholsäure                           | 1305051-01       | 40       | beim Lieferant |
| New Zealan... | Desoxycholsäure                           | 0416720          | 40       | beim Lieferant |
| Fagron        | Dexamethason 1:10 Verreibung (Reisstärke) | 18C13-B06-348239 | 40       | 20180502       |
| Sigma-Aldrich | Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium  | LRAC1690         | 40       | CRS            |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat                        | 13I23-N01        | 40       | 0814M-03582    |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat                        | 15H06-B04-313862 | 60       | 1316Q-03582    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                         | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|----------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 16D20-B01-321049 | 40       | 2017B-03582        |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 13I23-N01        | 60       | 0814M-03582        |
| Sigma-Aldrich | Diclofenac-Kalium                | D1039990         | 40       | CRS                |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 13267601         | 40       | 0914A-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 12142506         | 40       | 0914B-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 15295901         | 60       | 1316Q-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 13267601         | 60       | 0914A-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 12142506         | 60       | 0914B-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 15295901         | 60       | 1316Q-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 13H19-N03        | 40       | 0914C-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 14K26-B04-306298 | 60       | 1516I-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 15F18-B07-323388 | 40       | 2017A-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 13H19-N03        | 60       | 0914C-03065        |
| Th. Geyer     | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 67035            | 40       | 0914D-03065        |
| Th. Geyer     | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 067052           | 40       | 2017D-03065        |
| Th. Geyer     | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 67035            | 60       | 0914D-03065        |
| Caelo         | Dillspitzen, geschn.             | 11295103         | 40       | 20111103           |
| Safic-Alcan   | Dimercaptobernsteinsäure         | 20170210         | 40       | beim Lieferant     |
| Fagron        | Econazolnitrat                   | 12H08-N02        | 40       | 1312442            |
| Fagron        | Econazolnitrat                   | 11F09-N16        | 40       | 20110606           |
| Fagron        | Econazolnitrat                   | 12I06-B40-306925 | 40       | AR-16-FG-011359-01 |
| Fagron        | Econazolnitrat                   | 14G22-B07-327805 | 40       | 20140804           |
| Caelo         | Eibischwurzel, geschält          | 11101905         | 40       | 20110406           |
| Caelo         | Eibischwurzel, geschält          | 13214804         | 40       | 20130806           |
| Yino Pharma   | Enoxaparin-Natrium               | YN010232209001   | 40       | 20230524*          |
| Yino Pharma   | Enoxaparin-Natrium               | YN010232210002   | 40       | 20230524*          |
| Yino Pharma   | Enoxaparin-Natrium               | YN010232209001   | 20       | 20230524*          |
| Yino Pharma   | Enoxaparin-Natrium               | YN010232210002   | 20       | 20230524*          |
| EDQM          | Erythromycinlactobionat          | 1.0              | 40       | CRS                |
| Caelo         | Eucalyptusblätter, geschn.       | 11307706         | 40       | 20111111           |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 13G30-N06        | 40       | 0814M-07678        |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 15F18-B01-525098 | 60       | 1316R-03686        |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 15F18-B01-525166 | 60       | 1316Q-03686        |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 13G30-N06        | 60       | 0814M-07678        |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 15F18-B01-525098 | 60       | 1316R-03686        |
| Fagron        | Fentanylcitrat                   | 15F18-B01-525166 | 60       | 1316Q-03686        |
| EDQM          | Fenticonazolnitrat               | 1.3              | 40       | CRS                |
| Fagron        | Gelborange S                     | 13I05_N04        | 40       | 20130903           |
| Klenk         | Gewürznelken, gepulvert (Gewürz) | 1264B141007      | 60       | AR-15-FG-014858-01 |
| Flora Apot... | Glycyrrhizinsäure                | 10588            | 40       | beim Lieferant     |
| Euro OTC      | Griffonia Extrakt                | 1205027          | 40       | beim Lieferant     |
| Euro OTC      | Griffonia Extrakt                | 1705007          | 40       | 20170601*          |
| Euro OTC      | Griffonia Extrakt                | 1905017          | 40       | 20190709*          |
| Pharmorgana   | Griffonia Extrakt                | 1000200297       | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Heidelbeeren, getrocknete        | 10265602         | 40       | 20101206           |
| Caelo         | Heublume                         | 12317104         | 40       | 20121122           |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant     | Substanz                                   | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|--------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Klenk         | Heublume                                   | 1400A130304      | 40       | 20130403           |
| Fagron        | Hydrocortisonbutyrat                       | 15J12-B03-322394 | 40       | 20151028           |
| Caelo         | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13267702         | 40       | 0914A-01334        |
| Caelo         | Hydromorphonhydrochlorid                   | 15393602         | 60       | 1516J-01334        |
| Caelo         | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13267702         | 60       | 0914A-01334        |
| Caelo         | Hydromorphonhydrochlorid                   | 15393602         | 60       | 1516J-01334        |
| Fagron        | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13E16-N02        | 40       | 0914B-01334        |
| Fagron        | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13I25-N05        | 60       | 1516I-01334        |
| Fagron        | Hydromorphonhydrochlorid                   | 15L08-B08-316877 | 40       | 1917Q-01334        |
| Fagron        | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13E16-N02        | 60       | 0914B-01334        |
| Fagron        | Hydromorphonhydrochlorid                   | 13I25-N05        | 60       | 1516I-01334        |
| Caelo         | Indische Flohsamenschalen                  | 13238005         | 40       | 20130816           |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält                | 12180601         | 40       | 20120730           |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält                | 11325715         | 40       | 20111205           |
| Klenk         | Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert | 6954B160429      | 60       | 1704440            |
| Caelo         | Isländisches Moos, geschn.                 | 12187106         | 40       | 1403493            |
| Caelo         | Isländisches Moos, geschn.                 | 13350803         | 40       | 20131114           |
| Caelo         | Johannisbeeren, schwarze                   | 12272801         | 40       | 1403468            |
| Euro OTC      | Kaliumorotat                               | 1203038V-02      | 60       | beim Lieferant     |
| Euro OTC      | Kaliumorotat                               | 1203038V-02      | 40       | 9757               |
| Flora Apot... | Kaliumorotat                               | ORK00117         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Kamillenblüten                             | 12337605         | 40       | 20121122           |
| Caelo         | Kap-Aloe, gepulvert                        | 12183008         | 40       | 20120802           |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.                          | 11048808         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Kolophonium                                | 12301410         | 60       | AR-15-FG-016314-01 |
| Caelo         | Kolophonium                                | 173014           | 40       | 20180102*          |
| Caelo         | Kolophonium                                | 191664           | 40       | 20190701*          |
| Klenk         | Kreuzkümmel, feingepulvert                 | 2824B121001      | 40       | 20121009           |
| Caelo         | Kümmel                                     | 11003217         | 40       | 20110209           |
| Caelo         | Kümmel, zerstoßen                          | 12116904         | 40       | 20120503           |
| Dr. Behr      | L-Carnitin Hydrochlorid                    | WE11030091       | 60       | beim Lieferant     |
| Dr. Behr      | L-Carnitintartrat                          | WE11060069       | 40       | beim Lieferant     |
| Dr. Behr      | L-Carnitintartrat                          | WE15080050       | 60       | beim Lieferant     |
| Euro OTC      | L-Carnitintartrat                          | 1302017-01       | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Leinsamen                                  | 12186902         | 60       | zu erfassen        |
| Caelo         | Leinsamen                                  | 13412801         | 40       | 20140113           |
| Flora Apot... | Levamisolhydrochlorid                      | LV17203          | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Melissenblätter, geschn.                   | 13214713         | 40       | 20130806           |
| Caelo         | Methadonhydrochlorid                       | 12344818         | 40       | 0914E-02949        |
| Caelo         | Methadonhydrochlorid                       | 15244715         | 60       | 1516A-02949        |
| Caelo         | Methadonhydrochlorid                       | 12344818         | 60       | 0914E-02949        |
| Caelo         | Methadonhydrochlorid                       | 15244715         | 60       | 1516A-02949        |
| Fagron        | Methadonhydrochlorid                       | 13J24-B06        | 40       | 0914F-02949        |
| Fagron        | Methadonhydrochlorid                       | 15E29-B02-313098 | 60       | 1516B-02949        |
| Fagron        | Methadonhydrochlorid                       | 16F24-B02-323183 | 40       | 1917Q-02949        |
| Fagron        | Methadonhydrochlorid                       | 13J24-B06        | 60       | 0914F-02949        |
| Fagron        | Methadonhydrochlorid                       | 15E29-B02-313098 | 60       | 1516B-02949        |
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid                       | 67033            | 40       | 0914G-02949        |
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid                       | 67047            | 40       | 0914H-02949        |
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid                       | 67033            | 60       | 0914G-02949        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                      | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|-------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid          | 67047            | 60       | 0914H-02949        |
| EDQM          | Methylprednisolonacetat       | 2.0              | 20       | CRS                |
| Flora Apot... | Mg-Ca-K-colaminphosphat       | 1000190952       | 40       | beim Lieferant     |
| Th. Geyer     | Mg-Ca-K-colaminphosphat       | 36985            | 60       | beim Lieferant     |
| Th. Geyer     | Mg-Ca-K-colaminphosphat       | 46816            | 40       | beim Lieferant     |
| Th. Geyer     | Mg-Ca-K-colaminphosphat       | 80919            | 40       | beim Lieferant     |
| Fagron        | Midazolam                     | 13K05-N01        | 40       | 0914E-07393        |
| Fagron        | Midazolam                     | 14C12-B31-313222 | 60       | 1516A-07393        |
| Fagron        | Midazolam                     | 13K05-N01        | 60       | 0914E-07393        |
| Fagron        | Midazolam                     | 14C12-B31-313222 | 60       | 1516A-07393        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid         | 12215811         | 40       | 0914E-03538        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid         | 15224602         | 60       | 1516B-03538        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid         | 12215811         | 60       | 0914E-03538        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid         | 15224602         | 60       | 1516B-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 13E22-N09        | 40       | 0914F-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 14L23-B04-300245 | 60       | 1516A-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 15H04-B03-314396 | 40       | 1917R-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 16C14-B12-332469 | 40       | 0718E-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 13E22-N09        | 60       | 0914F-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 14L23-B04-300245 | 60       | 1516A-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid         | 16C14-B12-332469 | 40       | 0718E-03538        |
| Caelo         | Mistelkraut, geschn.          | 11294003         | 30       | 20111027           |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 13125207         | 40       | 0914E-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 13349505         | 40       | 0914F-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 15439404         | 60       | 1416R-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 16184605         | 40       | 1917S-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 13125207         | 60       | 0914E-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 13349505         | 60       | 0914F-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid           | 15439404         | 60       | 1416R-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid           | 13G08-N04        | 40       | 0914G-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid           | 15I09-B08-312694 | 60       | 1416Q-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid           | 13G08-N04        | 60       | 0914G-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid           | 15I09-B08-312694 | 60       | 1416Q-01879        |
| Th. Geyer     | Morphinhydrochlorid           | 67036            | 40       | 0914H-01879        |
| Th. Geyer     | Morphinhydrochlorid           | 67036            | 60       | 0914H-01879        |
| Caelo         | Morphinsulfat                 | 12153212         | 40       | 0914F-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                 | 11333103         | 40       | 0914E-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                 | 15255703         | 60       | 1416Q-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                 | 11333103         | 31       | 0914E-07776        |
| Fagron        | Morphinsulfat                 | 13J07-N04        | 40       | 0914G-07776        |
| Fagron        | Morphinsulfat                 | 14F02-B06-315405 | 40       | 1917Q-07776        |
| Fagron        | Morphinsulfat                 | 13J07-N04        | 60       | 0914G-07776        |
| Klenk         | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 7325A160405      | 60       | 9888               |
| Caelo         | Myrrhe                        | 11277111         | 60       | 1403081            |
| Caelo         | Myrrhe                        | 13108701         | 40       | AR-15-FG-000946-01 |
| Euro OTC      | Naltrexonhydrochlorid         | 2212013          | 30       | 20221222*          |
| Euro OTC      | Naltrexonhydrochlorid         | 2307013          | 40       | 20230821*          |
| Euro OTC      | Naltrexonhydrochlorid         | 2307013          | 20       | 20230821*          |
| Fagron        | Naltrexonhydrochlorid         | 23E16-B06-232752 | 40       | 20230531           |
| Pharmorgana   | Natriumdichloracetat          | 1000150016       | 40       | beim Lieferant     |
| Fagron        | Oxipriptan                    | 22A17-B03-226102 | 40       | 20220419           |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268908         | 40       | 0914E-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12034515         | 40       | 0914F-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268914         | 60       | 1416Q-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268913         | 60       | 1416R-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268908         | 60       | 0914E-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12034515         | 60       | 0914F-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268914         | 60       | 1416Q-07734        |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid          | 12268913         | 60       | 1416R-07734        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                                    | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|---------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Klenk         | Petersilienfrüchte                          | 7370A130909      | 40       | 1407600            |
| Caelo         | Pfefferminzblätter, geschn.                 | 11347607         | 40       | 20111220           |
| Caelo         | Phenobarbital                               | 12173202         | 40       | 0914E-01040        |
| Caelo         | Phenobarbital                               | 12173202         | 60       | 0914E-01040        |
| Fagron        | Phenobarbital                               | 15G07-B06-311718 | 60       | 1416Q-01040        |
| Fagron        | Phenobarbital                               | 15G07-B06-311718 | 60       | 1416Q-01040        |
| Th. Geyer     | Phenobarbital                               | 67045            | 40       | 0914F-01040        |
| Th. Geyer     | Phenobarbital                               | 067056           | 40       | 2017A-01040        |
| Th. Geyer     | Phenobarbital                               | 67045            | 60       | 0914F-01040        |
| Euro OTC      | Praziquantel                                | 1908004          | 40       | 20190830*          |
| Fagron        | Prednisolon 1:10 Verreibung<br>(Reisstärke) | 16F09-B04-341023 | 40       | 20161012           |
| Caelo         | Rhabarberwurzel, geschn.                    | 11057818         | 40       | 20110314           |
| Klenk         | Ringelblumenblüten                          | 1241B130321      | 40       | 20130408           |
| Caelo         | Ringelblumenblüten, ge-<br>schn.            | 11187605         | 40       | 20110930           |
| Caelo         | Rosmarinblätter, geschn.                    | 11193408         | 40       | 20110728           |
| Klenk         | Schwarze Senfsamen                          | 7430A120813      | 40       | AR-15-FG-001050-01 |
| Caelo         | Schwarze Senfsamen, gepul-<br>vert          | 12350204         | 80       | 1403711            |
| Caelo         | Schwarzer Pfeffer                           | 11193905         | 40       | 20110727           |
| Caelo         | Schwarzkümmelsamen                          | 161157           | 60       | 20160708           |
| Caelo         | Schweres basisches Magnesi-<br>umcarbonat   | 182282           | 40       | 20180906*          |
| Klenk         | Sellerief Früchte                           | 7140A131122      | 60       | 20131204           |
| Klenk         | Selleriewurzel, geschn.                     | 6091A110110      | 40       | 1410177            |
| Caelo         | Senfsamen, weiß                             | 12361002         | 40       | 1403473            |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert                  | 12349601         | 60       | 1403281            |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert                  | 12375705         | 40       | 20130110           |
| Caelo         | Siam-Benzoe                                 | 12321312         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Siam-Benzoe                                 | 12321314         | 40       | 20121031           |
| Klenk         | Spargelwurzelstock, geschn.                 | 6151B110304      | 40       | 1403480            |
| Caelo         | Sternanis                                   | 11314104         | 30       | 20111121           |
| Galke         | Süßholzwurzel, geschält                     | 22728            | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Tang, geschn.                               | 13230805         | 40       | AR-15-FG-007678-01 |
| Caelo         | Tang, geschn.                               | 15418801         | 60       | AR-17-FG-007505-01 |
| Klenk         | Tormentillwurzelstock                       | 6911B141114      | 60       | AR-15-FG-014020-01 |
| EDQM          | Triamcinolonhexacetonid                     | 3.0              | 40       | CRS                |
| Caelo         | Veilchenwurzel                              | 11026705         | 40       | 20110221           |
| Caelo         | Wacholderbeeren, zerstoßen                  | 13367302         | 40       | 20131122           |
| Caelo         | Wegwartewurzel, geschn.                     | 11374504         | 40       | 20120112           |
| Flora Apot... | Weihrauch                                   | JR-RX20230716CG  | 40       | entfällt           |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

## Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

In die Validierung gehen notwendigerweise auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie werden dem *Typ B* zugeordnet. Darunter befinden sich auch die Kalibrierspektren von anderen Modellen.

Die Proben stammen aus 915 Chargen. Daran wurden 38 620 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

| Lieferant     | Substanz                            | Charge             | Spektren | Zertifikat                  |
|---------------|-------------------------------------|--------------------|----------|-----------------------------|
| Fagron        | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid        | 12H08-N03          | 40       | kein Zertifikat beschaffbar |
| Fagron        | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid        | 14A22-B05-291560   | 60       | kein Zertifikat beschaffbar |
| Fagron        | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid        | 16H23-B98-325052   | 40       | 20160913                    |
| Fagron        | 5-Fluorouracil                      | 13F19-N03          | 40       | 1402308                     |
| Fagron        | 5-Fluorouracil                      | 13F19-N03          | 60       | 1608169                     |
| Fagron        | 5-Fluorouracil                      | 16D01-U05/3-327376 | 40       | 20161117                    |
| Fagron        | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat       | 12H21-N08          | 40       | 20120831                    |
| Caelo         | Afrikanisches Rotholz, geschn.      | 12049604           | 40       | 20120229                    |
| Caelo         | Alantwurzel, geschn.                | 12113303           | 40       | 20120427                    |
| Klenk         | Alantwurzel, geschn.                | 6341B120611        | 40       | 20120620                    |
| Caelo         | Alpenfrauenmantelkraut, geschn.     | 12147201           | 40       | 20120608                    |
| Sigma-Aldrich | Aluminiumhydroxid Hydrat            | 102465140          | 40       | entfällt                    |
| Sigma-Aldrich | Aluminiumnatriumsilikat             | 102527683          | 40       | entfällt                    |
| Caelo         | Aluminiumoxid, wasserhaltiges       | 12163019           | 40       | 20120621                    |
| Caelo         | Aluminiumoxid, wasserhaltiges       | 13119121           | 40       | 20130503                    |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                     | 18186907           | 40       | 1919M-03361                 |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                     | 16153902           | 40       | 2017A-03361                 |
| Caelo         | Amfetaminsulfat                     | 18186907           | 40       | 1919M-03361                 |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                     | 16A29-B03-324577   | 40       | 2017B-03361                 |
| Fagron        | Amfetaminsulfat                     | 16A29-B03-324577   | 40       | 2017B-03361                 |
| Th. Geyer     | Amfetaminsulfat                     | 067043             | 40       | 2017C-03361                 |
| Fagron        | Amiodaronhydrochlorid               | 18J26-B01-368910   | 40       | 20200429                    |
| Fagron        | Amiodaronhydrochlorid               | 18J26-B01-368910   | 20       | 20200429                    |
| Sigma-Aldrich | Ammoniumbromid                      | 0000097635         | 40       | entfällt                    |
| Caelo         | Ammoniumchlorid                     | 12356101           | 40       | 20121206                    |
| Euro OTC      | Ammoniumchlorid                     | 1209013-01         | 40       | 20120928                    |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat            | 182108             | 40       | 20180926*                   |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat            | 21001324           | 50       | 20210706*                   |
| abcr GmbH     | Amygdalin                           | 1310927            | 40       | beim Lieferant              |
| abcr GmbH     | Amygdalin                           | 1310579            | 40       | beim Lieferant              |
| Auropure L... | Amygdalin, Bittermandel-extrakt 98% | PA02099-160822     | 30       | beim Lieferant              |
| Caelo         | Angelikawurzel                      | 12168701           | 40       | zu erfassen                 |
| Caelo         | Angelikawurzel                      | 12080404           | 40       | 1403053                     |
| Caelo         | Angelikawurzel                      | 12080409           | 40       | 20120322                    |
| Klenk         | Angelikawurzel                      | 6085B120614        | 40       | 20120621                    |
| Klenk         | Angelikawurzel                      | 6085B120614        | 60       | 1509356                     |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo     | Anis                         | 11370301         | 40       | 20120117           |
| Klenk     | Anis                         | 2700A140129      | 60       | 20140926           |
| Klenk     | Anis                         | 2700A160511      | 60       | 1708049            |
| Caelo     | Anis, gepulvert              | 11306203         | 40       | 20111110           |
| Caelo     | Anis, zerstoßen              | 12111301         | 40       | 20120420           |
| Caelo     | Apfelstücke, geschn.         | 11229807         | 60       | beim Lieferant     |
| Caelo     | Arnikablüten                 | 11285702         | 40       | 20111118           |
| Caelo     | Arnikablüten                 | 11259801         | 40       | 20110923           |
| Caelo     | Artischockenblätter, geschn. | 12173302         | 40       | 20120706           |
| Caelo     | Artischockenblätter, geschn. | 13310707         | 40       | 20130930           |
| Euro OTC  | Aspartinsäure                | 2108022          | 50       | 20210906*          |
| Euro OTC  | Aspartinsäure                | 2307035          | 40       | 20230821*          |
| Euro OTC  | Aspartinsäure                | 2307035          | 20       | 20230821*          |
| Klenk     | Augentrostkraut, geschn.     | 3871B100713      | 40       | 20100721           |
| Fagron    | Azithromycin                 | 20F22-F01-372739 | 50       | 20200813           |
| Caelo     | Badekamille                  | 12115805         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo     | Baldrianwurzel, gepulvert    | 12138005         | 40       | 1403809            |
| Caelo     | Baldrianwurzel, gepulvert    | 12138008         | 40       | 1508496            |
| Caelo     | Baldrianwurzel, gepulvert    | 13113204         | 60       | zu erfassen        |
| Caelo     | Baldrianwurzel, geschn.      | 12033809         | 40       | 20120228           |
| Fagron    | Barbital-Natrium             | 15L07-B02-324539 | 40       | 2017A-07775        |
| Fagron    | Barbital-Natrium             | 15L07-B02-324539 | 40       | 2017A-07775        |
| Caelo     | Bärentraubenblätter, geschn. | 12186502         | 40       | 20120705           |
| Caelo     | Bariumsulfat                 | 171113           | 40       | 20170509*          |
| Caelo     | Bärlauchkraut, geschn.       | 12380801         | 40       | 1404538            |
| Caelo     | Bärlauchkraut, geschn.       | 13072801         | 40       | 20130326           |
| Caelo     | Basilikumkraut, gerebelt     | 12066404         | 50       | 20120321           |
| Caelo     | Beifußkraut, geschn.         | 12016705         | 40       | 20120131           |
| Caelo     | Benediktenkraut, geschn.     | 12038203         | 40       | 20120306           |
| Caelo     | Bentonit                     | 12237603         | 40       | 20120810           |
| Caelo     | Berberitzenrinde, geschn.    | 12112601         | 40       | 20120430           |
| Klenk     | Berufskraut, geschn.         | 4511K130314      | 40       | 20130402           |
| Euro OTC  | Betainhydrochlorid           | 2201015          | 40       | entfällt           |
| Euro OTC  | Betainhydrochlorid           | 2309009          | 40       | 20231027*          |
| Euro OTC  | Betainhydrochlorid           | 2201015          | 10       | entfällt           |
| Euro OTC  | Betainhydrochlorid           | 2309009          | 20       | 20231027*          |
| Fagron    | Betainhydrochlorid           | 13H13-N02        | 40       | 1402684            |
| Caelo     | Betonienkraut, geschn.       | 12007205         | 40       | 20120118           |
| Caelo     | Betonienkraut, geschn.       | 12007205         | 60       | 20120118           |
| Caelo     | Bibergeil, gepulvert         | 13410403         | 40       | 20131231           |
| Caelo     | Bibergeil, gepulvert         | 13410403         | 40       | 20131231           |
| Caelo     | Bibernellwurzel              | 12027410         | 40       | 20120206           |
| Caelo     | Bibernellwurzel              | 12027407         | 40       | 20120206           |
| Caelo     | Bibernellwurzel              | 12024406         | 40       | 20120206           |
| Caelo     | Bimssteinpulver              | 180533           | 40       | 20180222*          |
| Caelo     | Birkenblätter, geschn.       | 12193105         | 40       | 20120710           |
| Caelo     | Bittere Mandeln              | 13220401         | 40       | 1406296            |
| Bombastus | Bitterer Fenchel             | 289870           | 60       | AR-15-FG-008161-01 |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 12094708         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 12167102         | 40       | 20120705           |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 13413702         | 40       | 1412549            |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 14376403         | 60       | 20150108           |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 161603           | 60       | 20160718*          |
| Caelo     | Bitterer Fenchel             | 17020610         | 40       | 1708048            |
| Klenk     | Bitterer Fenchel             | 2880N120418      | 40       | 1412547            |
| Klenk     | Bitterer Fenchel             | 2880N120418      | 40       | AR-15-FG-002805-02 |
| Klenk     | Bitterer Fenchel             | 2860A140613      | 60       | AR-15-FG-008160-01 |
| Caelo     | Bitterkleeblätter, geschn.   | 12226101         | 40       | 20120809           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                                  | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|-------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo         | Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn. | 10375602         | 40       | 20110113           |
| Caelo         | Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn. | 13254305         | 40       | 20130806           |
| Caelo         | Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.          | 12244501         | 40       | 20120817           |
| Caelo         | Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.          | 14120602         | 40       | 20140417           |
| Caelo         | Bockshornsamen                            | 11313204         | 40       | 20111122           |
| Caelo         | Bockshornsamen, gepulvert                 | 12149605         | 40       | 20120629           |
| Caelo         | Bockshornsamen, gepulvert                 | 15308704         | 60       | AR-17-FG-006625-01 |
| Klenk         | Bockshornsamen, gepulvert                 | 7264B130205      | 40       | 1408080            |
| Klenk         | Bockshornsamen, gepulvert                 | 7264A151001      | 60       | AR-16-FG-014493-01 |
| Caelo         | Boldoblätter, geschn.                     | 13367904         | 40       | 20131122           |
| Galke         | Boldoblätter, geschn.                     | 19855            | 40       | 20120727           |
| Klenk         | Boldoblätter, geschn.                     | 1911A100714      | 40       | 20111214           |
| Caelo         | Borretschkraut, geschn.                   | 11206712         | 40       | 20110822           |
| Caelo         | Brennnesselblätter, geschn.               | 12184702         | 40       | 20120628           |
| Galke         | Brennnesselblätter, geschn.               | 21238            | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Brennnesselsamen                          | 12131507         | 40       | 1402203            |
| Caelo         | Brennnesselsamen                          | 11126211         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Brennnesselsamen                          | 13387110         | 40       | 1410300            |
| Klenk         | Brennnesselsamen                          | 7470A111117      | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Brennnesselwurzel, geschn.                | 11254903         | 40       | 20111121           |
| Roth          | Brillant Blau R 250 (C.I.42660)           | 314217301        | 60       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Brombeerblätter, geschn.                  | 11030707         | 40       | 20110303           |
| Galke         | Brombeerblätter, geschn.                  | 18060            | 40       | 20111021           |
| Fagron        | Bromelain                                 | 14F20-B03295501  | 40       | zu erfassen        |
| Fagron        | Bromelain                                 | 14F20-B03295501  | 60       | 20140701           |
| Sigma-Aldrich | Bromelain                                 | BCBM1589V        | 40       | beim Lieferant     |
| EDQM          | Bromhexinhydrochlorid                     | 5.0              | 40       | CRS                |
| Caelo         | Bruchkraut, geschn.                       | 13007505         | 40       | 1403462            |
| Caelo         | Bruchkraut, geschn.                       | 14005309         | 60       | 20140203           |
| Caelo         | Buccoblätter                              | 12034903         | 40       | 20120221           |
| Klenk         | Buchweizensamen                           | 7510A111011      | 40       | beim Lieferant     |
| Klenk         | Buchweizensamen                           | 7510A111011      | 60       | zu erfassen        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 16143001         | 40       | 0718E-07774        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 16143001         | 40       | 1919M-07774        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 12172908         | 60       | 0814I-07774        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 16143001         | 40       | 2017A-07774        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 16143001         | 40       | 0718E-07774        |
| Caelo         | Buprenorphinhydrochlorid                  | 16143001         | 40       | 1919M-07774        |
| VWR Intern... | Calciumchlorid Hexahydrat                 | 22K294102        | 40       | entfällt           |
| Caelo         | Calciumchlorid-Dihydrat                   | 182411           | 35       | 20181022*          |
| Th. Geyer     | Calciumcolaminphosphat                    | 36986            | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat          | 181117           | 40       | 20180528*          |
| Caelo         | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat          | 22001222         | 40       | 20220607*          |
| Caelo         | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat          | 22001222         | 20       | 20220607*          |
| Euro OTC      | Calciumorotat-Dihydrat                    | 1009035-01       | 40       | 20101019           |
| Euro OTC      | Calciumorotat-Dihydrat                    | 1411003          | 40       | 20160331*          |
| Fagron        | Calciumorotat-Dihydrat                    | 16F13-B04-324144 | 40       | 20161108           |
| Caelo         | Calciumoxid                               | 182244           | 39       | 20181106*          |
| Caelo         | Calciumsulfat-Dihydrat                    | 163363           | 40       | 20161214*          |
| Caelo         | Calciumsulfat-Hemihydrat                  | 153451           | 30       | 20151103*          |
| Caelo         | Campecheholz                              | 11074105         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Carbachol                                 | 11150302         | 31       | 1401147            |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                       | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|--------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Fagron        | Carbidopa-Monohydrat           | 23A26-B05-226465 | 40       | 20230330           |
| Fagron        | Carbidopa-Monohydrat           | 23A26-B05-226465 | 20       | 20230330           |
| Lycored corp. | Caromix                        | CMX-LLCV-011401  | 40       | 20140131           |
| Euro OTC      | Cetirizindihydrochlorid        | 2210014          | 40       | 20230112*          |
| Euro OTC      | Cetirizindihydrochlorid        | 2210014          | 20       | 20230112*          |
| Fagron        | Cetirizindihydrochlorid        | 23C08-B01-227628 | 40       | 20230422           |
| Fagron        | Cetirizindihydrochlorid        | 23C08-B01-227628 | 20       | 20230422           |
| Caelo         | Chinarinde, geschn.            | 11238512         | 40       | 1403463            |
| Caelo         | Chinarinde, geschn.            | 13031007         | 40       | 20130207           |
| Caelo         | Chinarinde, geschn.            | 14009304         | 40       | AR-15-FG-007677-01 |
| Caelo         | Chinarinde, geschn.            | 15301903         | 60       | AR-17-FG-007831-01 |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 13071104         | 40       | 1403095            |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 13403501         | 60       | 20131218           |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 15147704         | 40       | 20150618           |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 15147704         | 40       | 20150618           |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 162218           | 40       | 20160808*          |
| Caelo         | Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat | 16221809         | 40       | 20160808           |
| Fagron        | Chlorhexidindihydrochlorid     | 14A09-B03-290724 | 40       | AR-15-FG-012308-01 |
| Fagron        | Chlorhexidindihydrochlorid     | 16C11-B02-324203 | 40       | 20160412           |
| Fagron        | Chlorhexidindihydrochlorid     | 16C11-B02-322510 | 40       | 20160412           |
| Fagron        | Chlorhexidindihydrochlorid     | 16C11-B02-329881 | 40       | 20160412           |
| Fagron        | Chlorobutanol-Hemihydrat       | 14A06-B31-290310 | 60       | 1412458            |
| Caelo         | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 10281112         | 40       | 20101118           |
| Caelo         | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13237901         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13237903         | 40       | 20130812           |
| Fagron        | Cinchocainhydrochlorid         | 12F25-N10        | 40       | 1401148            |
| Fagron        | Cinchocainhydrochlorid         | 13G24-N05        | 40       | 20130826           |
| Fagron        | Cinnarizin                     | 11L22-N13        | 40       | 20120104           |
| Fagron        | Cinnarizin                     | 13H01-N07        | 40       | 1402306            |
| Fagron        | Cinnarizin                     | 14D09-B01-294702 | 60       | AR-16-FG-008930-01 |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid             | 16142710         | 40       | 1917T-01278        |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid             | 18266104         | 40       | 1919M-01278        |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid             | 17003902         | 40       | 1917S-01278        |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid             | 16142710         | 40       | 1917T-01278        |
| Caelo         | Cocainhydrochlorid             | 18266104         | 40       | 1919M-01278        |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid             | 14H27-B03-304551 | 40       | 1917R-01278        |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid             | 18J01-B07-353630 | 40       | 1919I-01278        |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid             | 16B11-B05-323386 | 40       | 1917Q-1278         |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid             | 14H27-B03-304551 | 40       | 1917R-01278        |
| Fagron        | Cocainhydrochlorid             | 18J01-B07-353630 | 40       | 1919I-01278        |
| Fagron        | Codein Monohydrat              | 12C05-N05        | 40       | 0814I-01280        |
| Fagron        | Codein Monohydrat              | 12C05-N05        | 60       | 0814I-01280        |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16349702         | 40       | 2017C-01279        |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16169807         | 40       | 2017B-01279        |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187906         | 40       | 1919M-01279        |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16349702         | 40       | 2017C-01279        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                         | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|----------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 16169807         | 40       | 2017B-01279        |
| Caelo         | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 18187906         | 40       | 1919M-01279        |
| Fagron        | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 16E17-B05-324109 | 40       | 2017A-01279        |
| Th. Geyer     | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 067054           | 40       | 2017D-01279        |
| Gatt-Koller   | Coffein-Natriumbenzoat           | 22J00803         | 40       | 20220530           |
| Gatt-Koller   | Coffein-Natriumbenzoat           | 22J00803         | 20       | 20220530           |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1210051-01       | 40       | 1403341            |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1304016-02       | 40       | 20130425           |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1502021-01       | 60       | 20150309           |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1602019          | 40       | 20160307*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1701053          | 40       | 20170208*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1707027          | 40       | 20171020*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1802014          | 40       | 20180223*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1801038          | 40       | 20180206*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1806003          | 40       | 20180618*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1812010          | 40       | 20190114*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1901050          | 40       | 20190221*          |
| Euro OTC      | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1906009          | 40       | 20190619*          |
| EDQM          | Cortisonacetat                   | 6.0              | 20       | CRS                |
| Euro OTC      | Curcuma-Extrakt 95%              | L1408013         | 60       | 20140815           |
| Caelo         | Curcumawurzelstock, geschn.      | 11160403         | 60       | 20110628           |
| Caelo         | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136503         | 40       | 1405295            |
| Caelo         | Curcumawurzelstock, geschn.      | 13360202         | 40       | 1411363            |
| Caelo         | Damianablätter, geschn.          | 11026608         | 40       | 20110221           |
| Caelo         | D-Campher                        | 162354           | 40       | 20160809*          |
| Caelo         | D-Campher                        | 190097           | 40       | 20190124*          |
| Fagron        | Desoxycholsäure                  | 14A02-B32-303429 | 60       | AR-16-FG-004648-01 |
| Fagron        | Desoxycholsäure                  | 14A02-B32-303429 | 40       | beim Lieferant     |
| Sigma-Aldrich | Dexamethasonisonicotinat         | Y0000538         | 40       | CRS                |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 16F09-B02-328352 | 40       | 2017A-03582        |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 15H06-B04-313862 | 60       | 1316Q-03582        |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 16D20-B01-321049 | 40       | 2017B-03582        |
| Fagron        | Dexamfetaminsulfat               | 16F09-B02-328352 | 40       | 2017A-03582        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 16106209         | 40       | 2017C-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 15295910         | 40       | 2017B-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 18115205         | 40       | 1919M-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]     | 16106209         | 40       | 2017C-03065        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                      | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|-------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]  | 15295910         | 40       | 2017B-03065        |
| Caelo         | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]  | 18115205         | 40       | 1919M-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]  | 14K26-B04-306298 | 60       | 1516I-03065        |
| Fagron        | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]  | 15F18-B07-323388 | 40       | 2017A-03065        |
| Th. Geyer     | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]  | 067052           | 40       | 2017D-03065        |
| Fagron        | Dihydroergotaminmesilat       | 22A11-F01-384535 | 40       | 20220328           |
| Fagron        | Dihydroergotaminmesilat       | 22A11-F01-384535 | 20       | 20220328           |
| Gatt-Koller   | Dihydroergotaminmesilat       | 22J02560         | 40       | 20230109           |
| Gatt-Koller   | Dihydroergotaminmesilat       | 22J02560         | 20       | 20230109           |
| Caelo         | Dillfrüchte                   | 12289901         | 40       | 1403464            |
| Caelo         | Dillfrüchte                   | 12342906         | 40       | 20121206           |
| Caelo         | Dillfrüchte                   | 14018705         | 60       | zu erfassen        |
| Klenk         | Dillfrüchte                   | 2680A170222      | 60       | 20170308           |
| Caelo         | Dillspitzen, geschn.          | 11295107         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Dillspitzen, geschn.          | 13007602         | 40       | 1402204            |
| Caelo         | Dillspitzen, geschn.          | 13007610         | 40       | 20130208           |
| Fagron        | Dimenhydrinat                 | 21J13-B12-223576 | 40       | 20220117*          |
| Fagron        | Dimenhydrinat                 | 21J13-B12-223576 | 20       | 20220117*          |
| abcr GmbH     | Dimercaptobernsteinsäure      | 1005874          | 39       | beim Lieferant     |
| Safic-Alcan   | Dimercaptobernsteinsäure      | 20180130         | 40       | beim Lieferant     |
| Sigma-Aldrich | Dinatriumhydrogenphosphat     | 102544017        | 40       | entfällt           |
| Caelo         | Diptamwurzel, geschn.         | 10189103         | 40       | 20100804           |
| Caelo         | Diptamwurzel, geschn.         | 11314705         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Diptamwurzel, geschn.         | 11314705         | 80       | 20111115           |
| Caelo         | Diptamwurzel, geschn.         | 14110802         | 60       | 20140428           |
| Fagron        | Drofeninhydrochlorid          | 13I09-N05        | 40       | 20130524           |
| Fagron        | Drofeninhydrochlorid          | 15G01-B04-323028 | 40       | 20150709           |
| Fagron        | Drofeninhydrochlorid          | 15G01-B04-330979 | 40       | AR-17-FG-015434-02 |
| Fagron        | Drofeninhydrochlorid          | 15G01-B04-330979 | 40       | 20150709           |
| Fagron        | Drofeninhydrochlorid          | 18A18-B99-345993 | 40       | 20180308           |
| Caelo         | Eberwurzel                    | 12163702         | 40       | 20120628           |
| Caelo         | Eberwurzel                    | 12232802         | 40       | 20120822           |
| Caelo         | Echtes Labkraut, geschn.      | 11265103         | 40       | 20111006           |
| Klenk         | Echtes Labkraut, geschn.      | 3921B101012      | 40       | 20111216           |
| EDQM          | Econazol                      | 1.0              | 10       | CRS                |
| Caelo         | Efeublätter, geschn.          | 11229505         | 40       | 20110829           |
| Caelo         | Efeublätter, geschn.          | 13276304         | 40       | 20130913           |
| Caelo         | Ehrenpreis, geschn.           | 12162503         | 40       | 20120703           |
| Caelo         | Eibischblätter, geschn.       | 12328206         | 40       | 20121114           |
| Caelo         | Eichenrinde, gepulvert        | 11235004         | 40       | 20110909           |
| Caelo         | Eichenrinde, geschn.          | 10348617         | 40       | 20101221           |
| Caelo         | Eichenrinde, geschn.          | 11351207         | 40       | 1403492            |
| Caelo         | Eichenrinde, geschn.          | 13360306         | 40       | 20131203           |
| Caelo         | Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat  | 11340509         | 40       | 1401568            |
| Caelo         | Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat | 12354703         | 40       | 1401391            |
| Caelo         | Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat | 22000819         | 40       | 20220323*          |
| Caelo         | Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat | 22000819         | 10       | 20220323*          |
| Caelo         | Eisen(III)-sulfat-Hydrat      | 170991           | 40       | 20170523*          |
| Caelo         | Eisenkraut, geschn.           | 12187602         | 40       | 20120719           |
| Klenk         | Eisenkraut, geschn.           | 4651B120611      | 40       | 20121123           |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz                       | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-------------|--------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Yino Pharma | Enoxaparin-Natrium             | YN010232210003   | 40       | 20230524*          |
| Yino Pharma | Enoxaparin-Natrium             | YN010232210003   | 20       | 20230524*          |
| Caelo       | Enzianwurzel, gepulvert        | 12007103         | 50       | 1403630            |
| Caelo       | Enzianwurzel, gepulvert        | 12007106         | 40       | 20120117           |
| Caelo       | Enzianwurzel, gepulvert        | 13410503         | 40       | 1508394            |
| Caelo       | Enzianwurzel, geschn.          | 12244603         | 40       | 20120914           |
| Caelo       | Erdbeerblätter, geschn.        | 11117903         | 40       | 20110428           |
| Klenk       | Erdbeerblätter, geschn.        | 2031B110224      | 40       | 20110304           |
| Klenk       | Erdbeerblätter, geschn.        | 2031B120925      | 40       | 20121005           |
| Caelo       | Erdrauchkraut, geschn.         | 12103402         | 40       | 20120425           |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 13H02-N01        | 100      | 20120412           |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 13I24-B10-288648 | 50       | 20131024           |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 13I24-B10-288650 | 60       | 20131024           |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 15B16-B05-308418 | 45       | 9384               |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 15B16-B05-308417 | 40       | 20150302           |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 15B16-B05-308418 | 45       | 9384               |
| Fagron      | Ergotamintartrat               | 15B16-B05-308417 | 40       | 20150302           |
| Caelo       | Erwachsenenlakritz             | 13068904         | 40       | 20130315           |
| Caelo       | Erwachsenenlakritz             | 14050601         | 60       | beim Lieferant     |
| Caelo       | Erwachsenenlakritz             | 13180904         | 60       | zu erfassen        |
| EDQM        | Erythromycinestolat            | 1.4              | 40       | CRS                |
| EDQM        | Erythromycinestolat            | 1.2              | 40       | CRS                |
| Caelo       | Eschenblätter, geschn.         | 11031303         | 40       | 20110224           |
| Klenk       | Eschenrinde, geschn.           | 0871B110127      | 60       | 20110128           |
| Fagron      | Ethylhydrogenfumarat           | 14C12-B07-292760 | 60       | 1410436            |
| Fagron      | Ethylhydrogenfumarat           | 14C12-B07-292760 | 60       | 20140417           |
| Euro OTC    | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1306014-01       | 60       | 20130805           |
| Euro OTC    | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1510006          | 60       | 20151030*          |
| Euro OTC    | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1601010          | 60       | 20160114*          |
| Euro OTC    | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1510006-01       | 40       | AR-18-FG-000547-01 |
| Fagron      | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 13G10-N01        | 60       | 1411091            |
| Caelo       | Faulbaumrinde, geschn.         | 12185901         | 40       | 20120710           |
| Fagron      | Fentanylcitrat                 | 16E26-B01-525360 | 40       | 2017A-03686        |
| Fagron      | Fentanylcitrat                 | 16E26-B01-525360 | 40       | 2017A-03686        |
| Caelo       | Flohsamen                      | 10291206         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo       | Flohsamen                      | 10291205         | 80       | 20101119           |
| Caelo       | Flohsamen                      | 13305903         | 40       | zu erfassen        |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 60       | AR-16-FG-008733-01 |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 40       | AR-16-FG-014225-01 |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 40       | 20150821           |
| Audor       | Fluconazol                     | APAFLNC0217023F  | 40       | 20170421           |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 60       | 20150821           |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 40       | 20150821           |
| Audor       | Fluconazol                     | AP061502911F     | 40       | 20150821           |
| Caelo       | Frauenmantelkraut, geschn.     | 12153306         | 40       | 20120618           |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 12125001         | 40       | 20120516           |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 11375904         | 40       | 20120109           |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 12330305         | 40       | 1403491            |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 11375909         | 40       | 1403324            |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 12330308         | 40       | 20121203           |
| Caelo       | Galgantwurzelstock             | 14159504         | 60       | 1511617            |
| Caelo       | Gänseblümchen                  | 11068306         | 40       | 20110323           |
| Caelo       | Gänsefingerkraut, geschn.      | 11328105         | 40       | 20111130           |
| Galke       | Gänsefingerkraut, geschn.      | 22840            | 40       | beim Lieferant     |
| Klenk       | Geißrautenkraut, geschn.       | 3901C110905      | 40       | 20111005           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                        | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|-------------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo     | Gelbwurz, javanisch, geschn.                    | 12185605         | 40       | 1403465            |
| Caelo     | Gelbwurz, javanisch, geschn.                    | 12319206         | 40       | 20121130           |
| Caelo     | Gelbwurz, javanisch, geschn.                    | 13262904         | 40       | 20130926           |
| Caelo     | Getrocknetes Magnesiumsulfat                    | 172990           | 40       | 20171129*          |
| Caelo     | Gewürznelken                                    | 12095805         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Gewürznelken                                    | 16207804         | 60       | 1708676            |
| Klenk     | Gewürznelken                                    | 1260A150916      | 40       | 1708050            |
| Caelo     | Ginkgoblätter, geschn.                          | 12151703         | 40       | 20120613           |
| Caelo     | Ginkgoblätter, geschn.                          | 13340904         | 40       | 1411088            |
| Caelo     | Ginkgoblätter, geschn.                          | 13340907         | 60       | 20131028           |
| Caelo     | Ginkgoblätter, geschn.                          | 16281501         | 60       | 1708047            |
| Caelo     | Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert | 12192505         | 40       | 1403672            |
| Caelo     | Ginsengwurzel                                   | 12080208         | 40       | 20120329           |
| Caelo     | Ginsengwurzel                                   | 11349206         | 40       | 20111227           |
| Caelo     | Ginsengwurzel                                   | 13341008         | 40       | 20131029           |
| Caelo     | Ginsengwurzel                                   | 13237805         | 40       | 20130816           |
| abcr GmbH | Glycyrrhizinsäure                               | 1222024          | 40       | beim Lieferant     |
| Euro OTC  | Griffonia Extrakt                               | 1810009          | 40       | 20181025*          |
| Klenk     | Grüner Tee                                      | 5100A100611      | 40       | 20120126           |
| Caelo     | Guajakholz, geschn.                             | 11352001         | 40       | 1406340            |
| Caelo     | Guajakholz, geschn.                             | 11352012         | 40       | 20111222           |
| Caelo     | Guajakholz, geschn.                             | 13343802         | 40       | 20131113           |
| Caelo     | Haferstroh, geschn.                             | 11280008         | 40       | 20111020           |
| Caelo     | Hagebutten                                      | 12064202         | 40       | 20120328           |
| Caelo     | Hagebutten                                      | 11232204         | 40       | 20110919           |
| Klenk     | Hagebuttenkerne                                 | 7240A120402      | 60       | 20120404           |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn.                      | 11301407         | 60       | 20111110           |
| Caelo     | Hamamelisblätter, geschn.                       | 10102915         | 40       | 20100517           |
| Caelo     | Hamamelisblätter, geschn.                       | 13269902         | 40       | 1405176            |
| Caelo     | Hamamelisblätter, geschn.                       | 13269904         | 40       | 20130924           |
| Caelo     | Hamamelisrinde, geschn.                         | 12361301         | 40       | 20121213           |
| Caelo     | Hamamelisrinde, geschn.                         | 12361303         | 40       | 20121213           |
| Caelo     | Hauhechelwurzel, geschn.                        | 12330001         | 40       | 20121127           |
| Klenk     | Hauhechelwurzel, geschn.                        | 6411B130404      | 40       | 20130507           |
| Caelo     | Heideblüten, gerebelt                           | 10270508         | 40       | 20101018           |
| Caelo     | Heidekraut, geschn.                             | 11011209         | 40       | 20110218           |
| Caelo     | Heidelbeerblätter, geschn.                      | 12140206         | 40       | 20120605           |
| Caelo     | Hennablätterpulver                              | 12122302         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo     | Hennablätterpulver                              | 12267304         | 40       | beim Lieferant     |
| Klenk     | Herzgespannkraut, geschn.                       | 4071A121211      | 40       | 20130104           |
| Caelo     | Hibiscusblüten                                  | 12007311         | 60       | 20120124           |
| Caelo     | Hibiscusblüten                                  | 11036509         | 60       | 20110303           |
| Caelo     | Himbeerblätter, geschn.                         | 12362701         | 40       | 20121219           |
| Caelo     | Hirtentäschelkraut, geschn.                     | 11328208         | 40       | 20111205           |
| Klenk     | Hohlzahnkraut, geschn.                          | 3911A090219      | 40       | 20120426           |
| Caelo     | Holunderbeeren                                  | 12267807         | 40       | 1403466            |
| Caelo     | Holunderbeeren                                  | 13367704         | 40       | 1410179            |
| Klenk     | Holunderbeeren                                  | 3010A120202      | 40       | zu erfassen        |
| Klenk     | Holunderblätter, geschn.                        | 2321B130221      | 60       | 20130226           |
| Caelo     | Holunderblüten, gerebelt                        | 12221902         | 40       | 20120821           |
| Fagron    | Homatropinhydrobromid                           | 18L11-B03-356938 | 40       | 1905511            |
| Fagron    | Homatropinhydrobromid                           | 21J07-B04-213599 | 40       | 20220128           |
| Fagron    | Homatropinhydrobromid                           | 21J07-B04-213599 | 20       | 20220128           |
| Caelo     | Hopfenzapfen                                    | 12008305         | 40       | 20120213           |
| Caelo     | Hopfenzapfen                                    | 12221802         | 40       | 20120817           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                            | 13I26-N01        | 60       | AR-15-FG-000944-01 |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                            | 14D23-B01-296716 | 60       | 20140509           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                            | 13I26-N01        | 60       | 20130920           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                   | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|--------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16F20-B05-323903 | 40       | 20160805           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 15J12-B03-322394 | 40       | 20151028           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16J21-B01-333229 | 40       | 20161206           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16J21-B01-333229 | 40       | 20161206           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 14D23-B01-296716 | 48       | 20140509           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 13I26-N01        | 45       | 20130920           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16F20-B05-323903 | 20       | 20160805           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 15J12-B03-322394 | 25       | 20151028           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 15J12-B03-322394 | 22       | 20151028           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16J21-B01-333229 | 37       | 20161206           |
| Fagron    | Hydrocortisonbutyrat                       | 16J21-B01-333229 | 36       | 20161206           |
| EDQM      | Hydrocortisonhydrogensuccinat              | 3.0              | 40       | CRS                |
| Caelo     | Hydromorphonhydrochlorid                   | 16123804         | 40       | 1917R-01334        |
| Caelo     | Hydromorphonhydrochlorid                   | 18316002         | 40       | 1919M-01334        |
| Caelo     | Hydromorphonhydrochlorid                   | 16123804         | 40       | 1917R-01334        |
| Caelo     | Hydromorphonhydrochlorid                   | 18316002         | 40       | 1919M-01334        |
| Fagron    | Hydromorphonhydrochlorid                   | 17F01-B01-337510 | 40       | 1919I-01334        |
| Fagron    | Hydromorphonhydrochlorid                   | 15L08-B08-316877 | 40       | 1917Q-01334        |
| Fagron    | Hydromorphonhydrochlorid                   | 17F01-B01-337510 | 40       | 1919I-01334        |
| Caelo     | Hydroxychloroquinsulfat                    | 20001292         | 40       | 20200427*          |
| Fagron    | Indigocarmin                               | 13K12-N01        | 40       | 1601099            |
| Caelo     | Indische Flohsamen                         | 11185807         | 40       | 20110727           |
| Caelo     | Indische Flohsamenschalen                  | 12148103         | 40       | 20120628           |
| Euro OTC  | Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%     | 1308020-01       | 60       | 8958               |
| Euro OTC  | Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%     | 1602008          | 60       | 20160215*          |
| Euro OTC  | Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%     | 1602008          | 60       | 20160215*          |
| Euro OTC  | Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%     | 1611023-01       | 60       | 9889               |
| Caelo     | Ingwerwurzelstock, geschält                | 14120701         | 40       | 20140516           |
| Caelo     | Ingwerwurzelstock, geschält                | 13321904         | 40       | 20131016           |
| Klenk     | Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert | 6954B140724      | 60       | AR-15-FG-014915-01 |
| Klenk     | Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert | 6954B150325      | 60       | 1606616            |
| Klenk     | Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert | 6954B170127      | 60       | 1708675            |
| Spinnrad  | Inulin                                     | 1112300433       | 40       | beim Lieferant     |
| EDQM      | Isoconazol                                 | 1.1              | 40       | CRS                |
| EDQM      | Isoconazolnitrat                           | 1.1              | 40       | CRS                |
| Caelo     | Isomalt                                    | 170812           | 40       | 20170421*          |
| Fagron    | Ivermectin                                 | 22E06-H05-00747  | 40       | 20220511           |
| Fagron    | Ivermectin                                 | 22E06-H05-00747  | 20       | 20220511           |
| Caelo     | Jasminblüten                               | 12143201         | 40       | 20120606           |
| Caelo     | Jod                                        | 181635           | 40       | 20180704*          |
| Caelo     | Johannisbeeren, schwarze                   | 14212502         | 60       | 20140829           |
| Caelo     | Johannisbeeren, schwarze                   | 14212509         | 60       | 20140829           |
| Caelo     | Johannisbrotkerne, gepulvert               | 10376516         | 40       | 20110106           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                               | Charge      | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|----------------------------------------|-------------|----------|--------------------|
| Caelo         | Johannisbrotkerne, gepulvert           | 13379403    | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo         | Kaliumbromid                           | 11208211    | 40       | 20110803           |
| Caelo         | Kaliumcarbonat                         | 180995      | 40       | 20180412*          |
| Caelo         | Kaliumdihydrogenphosphat               | 172493      | 40       | 20170911*          |
| Caelo         | Kaliumdihydrogenphosphat               | 22001752    | 40       | 20220615*          |
| Caelo         | Kaliumdihydrogenphosphat               | 22001752    | 20       | 20220615*          |
| Caelo         | Kaliumhydroxid                         | 180083      | 40       | 20180118*          |
| Caelo         | Kaliumiodid                            | 11090222    | 40       | 20110415           |
| Caelo         | Kaliummetabisulfit                     | 12325906    | 40       | 20121106           |
| Caelo         | Kaliummonohydrogenphosphat             | 12366501    | 40       | 10401307           |
| Caelo         | Kaliummonohydrogenphosphat             | 21001529    | 50       | 20210712*          |
| Caelo         | Kaliumnitrat                           | 12236703    | 40       | 20120807           |
| Euro OTC      | Kaliumorotat                           | 1203038V-02 | 40       | beim Lieferant     |
| Flora Apot... | Kaliumorotat                           | ORK00119    | 40       | beim Lieferant     |
| Euro OTC      | Kaliumpermanganat                      | 1708016-02  | 40       | 20170824           |
| Caelo         | Kalmuswurzelstock, geschält            | 12239001    | 40       | 20120905           |
| Caelo         | Kalmuswurzelstock, geschält            | 12295902    | 40       | 20121025           |
| Caelo         | Kalmuswurzelstock, ungeschält, geschn. | 12076404    | 40       | 20120328           |
| Caelo         | Kamillenblüten                         | 12294804    | 40       | 20121113           |
| Caelo         | Kap-Aloe, gepulvert                    | 11132115    | 40       | 1404400            |
| Caelo         | Kap-Aloe, gepulvert                    | 11132115    | 40       | 20110520           |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.                      | 14087106    | 60       | zu erfassen        |
| Caelo         | Kardamomfrüchte                        | 11309107    | 40       | 20111111           |
| Caelo         | Kardamomfrüchte                        | 13260504    | 40       | 20130906           |
| Klenk         | Kardamomfrüchte, gepulvert (Gewürz)    | 2765A130524 | 60       | AR-15-FG-015285-01 |
| Klenk         | Kerbelkraut, gerebelt                  | 3721A100329 | 40       | 20111128           |
| Inresa        | Ketoprofen                             | F1300183    | 60       | AR-15-FG-009572-01 |
| Inresa        | Ketoprofen                             | F1300182    | 60       | 20150617           |
| Euro OTC      | Ketotifenhydrogenfumarat               | 2109027     | 50       | 20211026*          |
| Euro OTC      | Ketotifenhydrogenfumarat               | 2304008     | 40       | 20230420*          |
| Euro OTC      | Ketotifenhydrogenfumarat               | 2109027     | 10       | 20211026*          |
| Euro OTC      | Ketotifenhydrogenfumarat               | 2304008     | 20       | 20230420*          |
| Caelo         | Kiefernspitzen, geschn.                | 11164708    | 60       | 20110610           |
| Caelo         | Kiefernspitzen, geschn.                | 13256105    | 40       | 20130828           |
| Caelo         | Klatschmohnblüten, geschn.             | 12008104    | 40       | 20120131           |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.                 | 11100801    | 40       | 20110523           |
| Caelo         | Kolloidales Silber                     | 173615      | 40       | 20180312*          |
| Caelo         | Kolophonium                            | 15186804    | 60       | AR-16-FG-005931-01 |
| Caelo         | Kolophonium                            | 161332      | 40       | 20160510*          |
| Caelo         | Kolophonium                            | 173014      | 40       | 20180102*          |
| Caelo         | Kolophonium                            | 192081      | 40       | 20190731*          |
| Caelo         | Königskerzenblüten                     | 11366403    | 40       | 20120105           |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.            | 11233402    | 60       | 20110914           |
| Caelo         | Koriander                              | 12080904    | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Koriander                              | 13299403    | 40       | 1412548            |
| Caelo         | Koriander                              | 16010212    | 60       | AR-17-FG-015965-01 |
| Caelo         | Kornblumenblüten, ohne Kelch           | 10291105    | 40       | zu erfassen        |
| Caelo         | Kornblumenblüten, ohne Kelch           | 13241902    | 60       | AR-15-FG-005838-01 |
| Caelo         | Krauseminzblätter, geschn.             | 12133906    | 40       | 20120516           |
| Caelo         | Kreuzkümmel                            | 11378308    | 30       | 20120124           |
| Caelo         | Kubeben                                | 11081903    | 40       | 20110404           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                            | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------------|-------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo           | Kümmel                              | 13397104         | 40       | AR-15-FG-001526-01 |
| Caelo           | Kümmel                              | 13397104         | 60       | AR-15-FG-001527-01 |
| Caelo           | Kümmel                              | 13306006         | 60       | AR-16-FG-000540-03 |
| Caelo           | Kümmel                              | 15097115         | 60       | AR-17-FG-006649-01 |
| Caelo           | Kümmel, zerstoßen                   | 13367101         | 40       | 20130503           |
| Caelo           | Kümmel, zerstoßen                   | 14358801         | 60       | AR-15-FG-014914-01 |
| Caelo           | Kümmel, zerstoßen                   | 16073201         | 60       | AR-17-FG-006648-01 |
| Caelo           | Künstliches Emser Salz              | 181633           | 40       | 20180621*          |
| Euro OTC        | Kupfer(II)-gluconat                 | 2202011          | 40       | 20220301*          |
| Euro OTC        | Kupfer(II)-gluconat                 | 2202011          | 40       | 20220301*          |
| Caelo           | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat       | 162409           | 40       | 20160825*          |
| Euro OTC        | Kupferorotat-Dihydrat               | 1901040-01       | 50       | 20190319           |
| Euro OTC        | Kupferorotat-Dihydrat               | 2203016          | 40       | 20220520*          |
| Euro OTC        | Kupferorotat-Dihydrat               | 2203016          | 20       | 20220520*          |
| Caelo           | Kürbiskerne, geschält               | 12249002         | 40       | 1404542            |
| Caelo           | Kürbiskerne, geschält               | 12249006         | 40       | 20120917           |
| Klenk           | Labkraut, kletterndes, geschn.      | 4731B110809      | 40       | 20110930           |
| Caelo           | Lapachorinde, geschn.               | 12239305         | 40       | 20120831           |
| Caelo           | Lärchenschwamm                      | 11024502         | 40       | 20110125           |
| Caelo           | Lärchenschwamm                      | 13130602         | 48       | 1405003            |
| Caelo           | Lärchenschwamm                      | 14190702         | 60       | 20140730           |
| Caelo           | Lärchenschwamm                      | 14190706         | 60       | 20140730           |
| Klenk           | Lärchenschwamm                      | 1061A120312      | 40       | zu erfassen        |
| Caelo           | Lavendelblüten                      | 12088003         | 60       | 20120411           |
| Caelo           | Lavendelblüten                      | 13336005         | 40       | beim Lieferant     |
| Euro OTC        | L-Carnitintartrat                   | 1708023          | 40       | 20170907*          |
| Euro OTC        | L-Carnitintartrat                   | 2007043          | 40       | 20200810*          |
| Euro OTC        | L-Carnitintartrat                   | 2105018          | 50       | 20210625*          |
| Euro OTC        | L-Carnitintartrat                   | 2207004          | 40       | 20221213*          |
| Euro OTC        | L-Carnitintartrat                   | 2305008          | 40       | 20230718*          |
| Pharmorgana     | L-Carnitintartrat                   | 1000160672       | 40       | beim Lieferant     |
| Pharmorgana     | L-Carnitintartrat                   | 1000170113       | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo           | Leinsamen                           | 12092102         | 60       | 20120402           |
| Caelo           | Leinsamen                           | 13296703         | 40       | 20131008           |
| Flora Apot. . . | Levamisolhydrochlorid               | LV19305          | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo           | Liebstöckelwurzel, geschn.          | 11181609         | 40       | 20110629           |
| Caelo           | Lindenblüten, geschn.               | 11086305         | 55       | 20110420           |
| Caelo           | Lorbeerblätter                      | 12299103         | 40       | 20121108           |
| Klenk           | Lorbeerblätter, feingepulvert       | 2124A110329      | 40       | 1411032            |
| Klenk           | Lorbeerblätter, feingepulvert       | 2124A110329      | 60       | 20140310           |
| Caelo           | Löwenzahnkraut ohne Wurzel, geschn. | 11217109         | 40       | 20110824           |
| Caelo           | Löwenzahnwurzel, geschn.            | 12363102         | 40       | 1403708            |
| Caelo           | Löwenzahnwurzel, geschn.            | 13329701         | 40       | 20131017           |
| Caelo           | Löwenzahnwurzel, geschn.            | 13329708         | 40       | 1411089            |
| Klenk           | Löwenzahnwurzel, geschn.            | 6621B151029      | 60       | AR-17-FG-007535-01 |
| Fagron          | Macrogol 6000 Pulver, fein          | 14C11-B01-296014 | 60       | 20140324           |
| Fagron          | Macrogol 6000 Pulver, fein          | 14J17-B01-309247 | 60       | 20141027           |
| Fagron          | Macrogol 6000 Pulver, fein          | 14J17-B01-309247 | 60       | AR-16-FG-011486-01 |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt             | 12275701         | 40       | 20121023           |
| Klenk           | Mädesüßkraut, geschn.               | 4541A120313      | 60       | 20120327           |
| Fagron          | Mafenidacetat                       | 15J20-B05-342526 | 40       | 20151221           |
| Fagron          | Mafenidacetat                       | 20K06-B04-211072 | 40       | 20201229           |
| Fagron          | Mafenidacetat                       | 20K06-B04-211072 | 10       | 20201229           |
| Fagron          | Magnesiumaspartat-Dihydrat          | 15I24-B89-313231 | 60       | AR-16-FG-008660-03 |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                               | Charge           | Spektren | Zertifikat     |
|-----------------|----------------------------------------|------------------|----------|----------------|
| Fagron          | Magnesiumaspartat-Dihydrat             | 15I24-B89-313231 | 60       | 20151016       |
| Fagron          | Magnesiumaspartat-Dihydrat             | 17C21-B05-333111 | 40       | 20170412       |
| Fagron          | Magnesiumaspartat-Dihydrat             | 18D23-B01-350069 | 40       | 20180625       |
| Euro OTC        | Magnesiumcarbonat, leichtes, basisches | 1711011-01       | 40       | 20171116       |
| Euro OTC        | Magnesiumcarbonat, leichtes, basisches | 2201023          | 40       | 20220317*      |
| Euro OTC        | Magnesiumcarbonat, leichtes, basisches | 2201023          | 20       | 20220317*      |
| VWR Intern. ... | Magnesiumchlorid Hydrat 4,5-           | 22E054108        | 40       | entfällt       |
| Euro OTC        | Magnesiumchlorid-Hexahydrat            | 1802023-01       | 40       | 20180223       |
| Euro OTC        | Magnesiumchlorid-Hexahydrat            | 2107014          | 50       | 20210812*      |
| Caelo           | Magnesiumhydrogenphosphat-Trihydrat    | 12181911         | 40       | 20120716       |
| Caelo           | Magnesiumhydroxid                      | 16253301         | 30       | 20160921       |
| Caelo           | Magnesiumoxid, leichtes                | 180818           | 40       | 20180322*      |
| Caelo           | Magnesiumperoxid 22-28%                | 190555           | 40       | 20190306*      |
| Euro OTC        | Magnesiumtrisilicat                    | 1608024-01       | 40       | 20160908       |
| Bombastus       | Maisgriffel, geschn.                   | 274920           | 40       | 66662          |
| Caelo           | Maisgriffel, geschn.                   | 10325906         | 40       | 20101217       |
| Caelo           | Maisgriffel, geschn.                   | 13381501         | 40       | 20140103       |
| Klenk           | Maisgriffel, geschn.                   | 5581A111206      | 40       | 20111214       |
| Caelo           | Malvenblätter, geschn.                 | 12153403         | 40       | 20120614       |
| Caelo           | Malvenblüten, geschn.                  | 12187405         | 40       | 20120719       |
| Caelo           | Manna, gepulvert                       | 11308807         | 40       | 1403534        |
| Caelo           | Manna, gepulvert                       | 14001401         | 40       | 20140115       |
| Caelo           | Manna, geschn.                         | 11308907         | 60       | zu erfassen    |
| Caelo           | Manna, geschn.                         | 13127007         | 40       | zu erfassen    |
| Caelo           | Mariendistelfrüchte                    | 11126703         | 40       | 20110608       |
| Caelo           | Mariendistelfrüchte                    | 13342002         | 40       | beim Lieferant |
| Caelo           | Mariendistelkraut, geschn.             | 10365601         | 40       | 20110111       |
| Caelo           | Mateblätter, geschn.                   | 11091707         | 40       | 20110428       |
| Caelo           | Mateblätter, geschn.                   | 13118004         | 40       | 20130506       |
| Galke           | Mateblätter, geschn.                   | 21684            | 40       | beim Lieferant |
| Klenk           | Mäusedornwurzelstock, geschn.          | 7081B110301      | 60       | 20130131       |
| Caelo           | Medizinische Kohle                     | 181885           | 40       | 20180813*      |
| EDQM            | Medroxyprogesteronacetat               | 3.0              | 40       | CRS            |
| Caelo           | Meisterwurz Wurzelstock, geschn.       | 12101804         | 60       | 20120405       |
| Caelo           | Meisterwurz Wurzelstock, geschn.       | 13341204         | 40       | 20131030       |
| Caelo           | Melissenblätter, geschn.               | 12032318         | 40       | 20120302       |
| Galke           | Melissenblätter, geschn.               | 22218            | 40       | beim Lieferant |
| Klenk           | Melissenblätter, geschn.               | 2161A090630      | 130      | 20120328       |
| Klenk           | Melissenblätter, geschn.               | 2161A121029      | 55       | 20121113       |
| Fagron          | Metforminhydrochlorid                  | 22C04-B02-219168 | 40       | 20220625       |
| Fagron          | Metforminhydrochlorid                  | 22C04-B02-219168 | 20       | 20220625       |
| Caelo           | Methadonhydrochlorid                   | 16135309         | 40       | 1917R-02949    |
| Caelo           | Methadonhydrochlorid                   | 18132413         | 40       | 1919Q-02949    |
| Caelo           | Methadonhydrochlorid                   | 16135309         | 40       | 1917R-02949    |
| Caelo           | Methadonhydrochlorid                   | 18132413         | 40       | 1919Q-02949    |
| Fagron          | Methadonhydrochlorid                   | 18G02-B02-355990 | 40       | 1919I-02949    |
| Fagron          | Methadonhydrochlorid                   | 16F24-B02-323183 | 40       | 1917Q-02949    |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                          | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|---------------|-----------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Fagron        | Methadonhydrochlorid              | 18G02-B02-355990 | 40       | 1919I-02949        |
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid              | 067055           | 40       | 1917S-02949        |
| Th. Geyer     | Methadonhydrochlorid              | 067055           | 40       | 1917S-02949        |
| EDQM          | Methylprednisolonhydrogensuccinat | 3.0              | 40       | CRS                |
| Caelo         | Methylrosaniliniumchlorid         | 12276308         | 40       | 1509299            |
| Fagron        | Methylrosaniliniumchlorid         | 13H28-N03        | 60       | 20130625           |
| Fagron        | Methylrosaniliniumchlorid         | 13H28-N03        | 60       | AR-15-FG-004742-01 |
| USP           | Metoprololsuccinat                | R11100           | 40       | CRS                |
| Fagron        | Metronidazolbenzoat               | 22A17-B10-216356 | 40       | 20220607           |
| Fagron        | Metronidazolbenzoat               | 22A17-B10-216356 | 20       | 20220607           |
| Th. Geyer     | Mg-Ca-K-colaminphosphat           | 54610            | 40       | beim Lieferant     |
| Th. Geyer     | Mg-Ca-K-colaminphosphat           | 54610            | 40       | beim Lieferant     |
| Dr. K. Hol... | Miconazol                         | 029C064          | 40       | 20190415           |
| Fagron        | Midazolam                         | 16J03-B09-326963 | 40       | 1917Q-07393        |
| Fagron        | Midazolam                         | 17J16-B01-342518 | 40       | 1919I-07393        |
| Fagron        | Midazolam                         | 16J03-B09-326963 | 30       | 1917Q-07393        |
| Fagron        | Midazolam                         | 17J16-B01-342518 | 40       | 1919I-07393        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid             | 15224611         | 40       | 1917S-03538        |
| Caelo         | Midazolamhydrochlorid             | 15224611         | 30       | 1917S-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid             | 15J07-B01-320717 | 40       | 1917Q-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid             | 18B28-B05-354856 | 40       | 1919J-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid             | 15J07-B01-320717 | 30       | 1917Q-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid             | 15H04-B03-314396 | 30       | 1917R-03538        |
| Fagron        | Midazolamhydrochlorid             | 18B28-B05-354856 | 40       | 1919J-03538        |
| MEDICHEM S.A. | Mirtazapin                        | A-180132         | 50       | 20180312           |
| MEDICHEM S.A. | Mirtazapin                        | A-210100         | 50       | 20210211           |
| MEDICHEM S.A. | Mirtazapin                        | A-180132         | 50       | 20180312           |
| MEDICHEM S.A. | Mirtazapin                        | A-210100         | 50       | 20210211           |
| Caelo         | Mönchspfefferfrüchte              | 12274003         | 40       | 1501649            |
| Caelo         | Mönchspfefferfrüchte              | 13193401         | 40       | AR-15-FG-006453-01 |
| Caelo         | Mönchspfefferfrüchte              | 15318705         | 60       | zu erfassen        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid               | 15439411         | 40       | 1917R-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid               | 18188607         | 40       | 1919Q-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid               | 16184605         | 40       | 1917S-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid               | 15439411         | 40       | 1917R-01879        |
| Caelo         | Morphinhydrochlorid               | 18188607         | 40       | 1919Q-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid               | 16D21-B02-322088 | 40       | 1917Q-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid               | 17F22-B01-338170 | 40       | 1919I-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid               | 16D21-B02-322088 | 40       | 1917Q-01879        |
| Fagron        | Morphinhydrochlorid               | 17F22-B01-338170 | 40       | 1919I-01879        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 15295802         | 40       | 1917R-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 17331510         | 40       | 2319I-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 12153212         | 60       | 0914F-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 11333103         | 29       | 0914E-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 15255703         | 60       | 1416Q-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 15295802         | 40       | 1917R-07776        |
| Caelo         | Morphinsulfat                     | 17331510         | 40       | 2319I-07776        |
| Fagron        | Morphinsulfat                     | 14F02-B06-315405 | 40       | 1917Q-07776        |
| Caelo         | Muskatnüsse                       | 12067304         | 40       | 20120320           |
| Caelo         | Muskatnüsse                       | 13266002         | 40       | 20130906           |
| Klenk         | Muskatnüsse                       | 7320A121002      | 40       | 20121012           |
| Caelo         | Myrrhe                            | 12269901         | 40       | 1403470            |
| Klenk         | Myrrhe                            | 3355B120628      | 40       | AR-15-FG-000945-01 |
| Euro OTC      | N-Acetyltyrosin                   | 2307037          | 40       | 20230915*          |
| Euro OTC      | N-Acetyltyrosin                   | 2307037          | 20       | 20230915*          |
| Euro OTC      | Naltrexonhydrochlorid             | 2212013          | 20       | 20221222*          |
| Euro OTC      | Natriumalginat                    | 2305007          | 40       | 20230720*          |
| Euro OTC      | Natriumalginat                    | 2305007          | 20       | 20230720*          |
| Fagron        | Natriumalginat                    | 14G22-B99-297091 | 60       | 20140813           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                                 | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------------|------------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Gatt-Koller     | Natriumalginat                           | 22J01179         | 40       | 20220714           |
| Gatt-Koller     | Natriumalginat                           | 22J01179         | 20       | 20220714           |
| Caelo           | Natriumbromid                            | 171191           | 40       | 20170510*          |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat               | 173613           | 40       | 20180115*          |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Monohydrat               | 16310205         | 40       | 20161221           |
| Merck KGaA      | Natriumdiphosphat-Decahydrat             | K55034491332     | 40       | entfällt           |
| Fagron          | Natriumfusidat                           | 23A04-B10-219743 | 40       | 20230209           |
| Fagron          | Natriumfusidat                           | 23F12-B05-22913  | 40       | 20230705           |
| Fagron          | Natriumfusidat                           | 23A04-B10-219743 | 20       | 20230209           |
| Fagron          | Natriumfusidat                           | 23F12-B05-22913  | 20       | 20230705           |
| Euro OTC        | Natriumhydrogencarbonat                  | 1807021-01       | 40       | 20180725           |
| Euro OTC        | Natriumhydrogencarbonat                  | 2202008          | 40       | 20220317*          |
| Euro OTC        | Natriumhydrogencarbonat                  | 2202008          | 20       | 20220317*          |
| Caelo           | Natriumiodid                             | 161701           | 40       | 20160706*          |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22000404         | 40       | 20220211*          |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22001508         | 40       | 20220531           |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22002975         | 40       | 20220930*          |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22000404         | 20       | 20220211*          |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22001508         | 20       | 20220531           |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat | 22002975         | 20       | 20220930*          |
| Caelo           | Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat  | 12109002         | 40       | 20120424           |
| Caelo           | Natriumnitrat                            | 11045910         | 40       | 20110225           |
| Caelo           | Natriumnitrit                            | 171360           | 30       | 20170522*          |
| Euro OTC        | Natriumsulfat, wasserfreies              | 1801046-01       | 40       | 20180202           |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat                 | 1708012-02       | 40       | 20171005           |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat                 | 2111018          | 40       | 20211126*          |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat                 | 2111018          | 20       | 20211126*          |
| Caelo           | Natriumthiosulfat Pentahydrat            | 181648           | 40       | 20180712*          |
| Fagron          | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 23F20-B11-231036 | 40       | 20230705           |
| Fagron          | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 23F20-B11-231036 | 20       | 20230705           |
| Gatt-Koller     | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 23J00299         | 35       | 20230327           |
| Gatt-Koller     | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 22J02175         | 40       | 20221122           |
| Gatt-Koller     | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 23J00299         | 20       | 20230327           |
| Gatt-Koller     | Noscapinhydrochlorid-Monohydrat          | 22J02175         | 20       | 20221122           |
| Kräuter Schulte | Ochsenknieurzel, geschn.                 | 45053            | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo           | Odermennigkraut, geschn.                 | 10325505         | 45       | 20101221           |
| Caelo           | Odermennigkraut, geschn.                 | 11374004         | 40       | 20120125           |
| Caelo           | Ölbaumblätter                            | 11270106         | 40       | 20111013           |
| Caelo           | Ölbaumblätter                            | 12316808         | 60       | AR-15-FG-001051-01 |
| Caelo           | Orthosiphonblätter, geschn.              | 12225702         | 40       | 20120809           |
| Caelo           | Orthosiphonblätter, geschn.              | 13258805         | 40       | 20130826           |
| Klenk           | Orthosiphonblätter, geschn.              | 2221B110718      | 40       | 20120605           |
| Fagron          | Oxitriptan                               | 21G12-B06-213943 | 40       | 20211103           |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                                   | Charge           | Spektren | Zertifikat     |
|---------------|--------------------------------------------|------------------|----------|----------------|
| Fagron        | Oxitriptan                                 | 23G12-B14-231034 | 40       | 20230817       |
| Fagron        | Oxitriptan                                 | 21G12-B06-213943 | 10       | 20211103       |
| Fagron        | Oxitriptan                                 | 23G12-B14-231034 | 20       | 20230817       |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid                       | 15220205         | 40       | 2017A-07734    |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid                       | 17270202         | 40       | 1919Q-07734    |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid                       | 15220205         | 40       | 2017A-07734    |
| Caelo         | Oxycodonhydrochlorid                       | 17270202         | 40       | 1919Q-07734    |
| EDQM          | Oxytetracyclin                             | 8.0              | 40       | CRS            |
| Caelo         | Pappelknospen                              | 12027505         | 40       | 20120131       |
| Klenk         | Pappelknospen, zerstoßen                   | 3266B130826      | 40       | 1410178        |
| Klenk         | Pappelknospen, zerstoßen                   | 3266B150624      | 60       | 20150701       |
| Klenk         | Passionsblumenkraut, geschn.               | 4231A120329      | 40       | 20120419       |
| Caelo         | Pektin                                     | 21003677         | 40       | 20220107*      |
| Caelo         | Pektin                                     | 21003677         | 10       | 20220107*      |
| Klenk         | Petersilienkraut, gerebelt                 | 4262A091116      | 60       | 20110719       |
| Caelo         | Petersilienwurzel, geschn.                 | 12080301         | 40       | 20120329       |
| Caelo         | Pfefferminzblätter, geschn.                | 11294401         | 40       | 20111104       |
| Caelo         | Pfefferminzblätter, geschn.                | 12321503         | 130      | 20121026       |
| Caelo         | Pfefferminzblätter, geschn.                | 13288303         | 40       | 20131002       |
| Galke         | Pfefferminzblätter, geschn.                | 20244            | 40       | 20120518       |
| Galke         | Pfefferminzblätter, geschn.                | 19537            | 40       | beim Lieferant |
| Klenk         | Pfingstrosenwurzel, geschn.                | 6421B120327      | 60       | 20120403       |
| Fagron        | Phenobarbital                              | 16G20-B04-328344 | 40       | 2017B-01040    |
| Fagron        | Phenobarbital                              | 16G20-B04-328344 | 40       | 2017B-01040    |
| Th. Geyer     | Phenobarbital                              | 067056           | 40       | 2017A-01040    |
| Caelo         | Phenol                                     | 23002846         | 40       | 20231108*      |
| Fagron        | Phenolphthalein                            | 20G24-F01-375331 | 40       | 20201202       |
| Fagron        | Phenolphthalein                            | 22J07-B02-227243 | 40       | 20221102       |
| Fagron        | Phenolphthalein                            | 20G24-F01-375331 | 20       | 20201202       |
| Fagron        | Phenolphthalein                            | 22J07-B02-227243 | 20       | 20221102       |
| Caelo         | Piment, gepulvert (Gewürz)                 | 12042703         | 40       | beim Lieferant |
| Caelo         | Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum) | 12287810         | 40       | 1405242        |
| Caelo         | Pomeranzenblüten (Blütenblätter)           | 12266605         | 40       | 20120907       |
| Caelo         | Pomeranzenblüten (Blütenblätter)           | 12266703         | 40       | 20120907       |
| Caelo         | Pomeranzenschalen, bittere, geschn.        | 12067405         | 40       | 20120327       |
| Euro OTC      | Praziquantel                               | 2205031          | 40       | 20220620*      |
| Euro OTC      | Praziquantel                               | 2205031          | 20       | 20220620*      |
| Sigma-Aldrich | Prednisolonpivalat                         | P2805000         | 40       | CRS            |
| Caelo         | Preiselbeerblätter, geschn.                | 11334302         | 40       | 20111129       |
| Euro OTC      | Prilocain                                  | 1909017-01       | 50       | 20191108       |
| Euro OTC      | Prilocain                                  | 2208012          | 40       | 20221018*      |
| Euro OTC      | Prilocain                                  | 2208012          | 20       | 20221018*      |
| Caelo         | Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1          | 11124120         | 40       | 1403460        |
| Caelo         | Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1          | 13396103         | 40       | 20131212       |
| Caelo         | Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1          | 13396103         | 40       | 20131212       |
| Caelo         | Queckenwurzelstock, geschn.                | 12186702         | 40       | 20120629       |
| Caelo         | Rhabarberwurzel, gepulvert                 | 11043818         | 60       | 1403280        |
| Caelo         | Rhabarberwurzel, gepulvert                 | 16009901         | 60       | 9886           |
| Caelo         | Rhabarberwurzel, geschn.                   | 12211906         | 40       | 20120827       |
| Caelo         | Rhabarberwurzel, geschn.                   | 13235213         | 40       | 20130822       |
| Caelo         | Rifampicin                                 | 152446           | 40       | 20150831*      |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                              | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|-----------|---------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo     | Rifaximin                             | 161053           | 60       | 20160607*          |
| Caelo     | Ringelblumenblüten                    | 11221404         | 40       | 20110930           |
| Caelo     | Rosenblüten                           | 11299204         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo     | Rosenblütenblätter, geschn.           | 11304912         | 40       | 20111107           |
| Caelo     | Rosmarinblätter, geschn.              | 14159601         | 60       | 20140617           |
| Klenk     | Rosmarinblätter, geschn.              | 2261A131118      | 60       | AR-15-FG-008499-01 |
| Caelo     | Rosskastanienblätter, geschn.         | 11063503         | 40       | 20110315           |
| Caelo     | Roter Ton, gepulvert                  | 12093503         | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo     | Ruhrkrautblüten, geschn.              | 11293101         | 40       | 20111028           |
| Fagron    | Rutosid-Trihydrat                     | 13K12-B06-295483 | 60       | 20131204           |
| Klenk     | Safran (Gewürz)                       | 0384A121022      | 40       | 20121114           |
| Caelo     | Salbeiblätter, geschn.                | 11347503         | 40       | 20120102           |
| Caelo     | Sarsaparille, geschn.                 | 10230402         | 60       | 20100909           |
| Caelo     | Sauerdornbeeren                       | 11058309         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Sauerdornbeeren                       | 12217109         | 60       | zu erfassen        |
| Caelo     | Sauerdornbeeren                       | 14057312         | 60       | 1508391            |
| Caelo     | Sauerkirschenstiele, geschn.          | 12042302         | 40       | 1503570            |
| Caelo     | Schachtelhalmkraut, geschn.           | 10375515         | 40       | 20110114           |
| Caelo     | Schafgarbenblüten, gerebelt           | 12267703         | 40       | 20120921           |
| Caelo     | Schlehdornblüten                      | 12178101         | 40       | 20120718           |
| Caelo     | Schlüsselblumenblüten                 | 11206806         | 100      | 20110809           |
| Caelo     | Schlüsselblumenblüten                 | 11268002         | 40       | 20111007           |
| Caelo     | Schlüsselblumenwurzel, geschn.        | 12064506         | 40       | 20120319           |
| Klenk     | Schöllkraut, geschn.                  | 3731K120904      | 40       | 20120920           |
| Caelo     | Schwarze Johannisbeerblätter, geschn. | 12168804         | 40       | 20120711           |
| Caelo     | Schwarze Senfsamen                    | 12189303         | 40       | 1403472            |
| Caelo     | Schwarze Senfsamen                    | 15120405         | 60       | AR-17-FG-007964-01 |
| Caelo     | Schwarze Senfsamen, gepulvert         | 13358304         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Schwarze Senfsamen, gepulvert         | 16051807         | 60       | 9887               |
| Klenk     | Schwarze Senfsamen, gepulvert         | 7434A120712      | 40       | AR-15-FG-006711-01 |
| Caelo     | Schwarzer Pfeffer                     | 12192311         | 40       | 1403490            |
| Caelo     | Schwarzer Pfeffer                     | 13221114         | 40       | 20130805           |
| Caelo     | Schwarzkümmelsamen                    | 11233503         | 40       | 1403495            |
| Caelo     | Schweres basisches Bismutnitrat       | 181942           | 40       | 20181010*          |
| Euro OTC  | Schweres Magnesiumoxid                | 1709011-02       | 40       | 20170915           |
| Euro OTC  | Selendisulfid                         | 1411011-02       | 40       | 20141211           |
| Klenk     | Selleriefrüchte                       | 7140A130625      | 40       | 1405177            |
| Caelo     | Selleriewurzel, geschn.               | 10270002         | 40       | 20101006           |
| Caelo     | Senfsamen, weiß                       | 13064301         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Senfsamen, weiß                       | 13380501         | 40       | 20140103           |
| Caelo     | Sennesblätter, gepulvert              | 11193307         | 120      | zu erfassen        |
| Caelo     | Sennesblätter, gepulvert              | 12369908         | 40       | 1408079            |
| Klenk     | Sennesblätter, gepulvert              | 2334B130606      | 60       | AR-15-FG-015212-01 |
| Caelo     | Sennesblätter, geschn.                | 12273106         | 40       | 20120927           |
| EDQM      | Sertaconazolnitrat                    | 2.0              | 26       | CRS                |
| Caelo     | Silbernitrat                          | 181276           | 40       | 20180716*          |
| Caelo     | Siliciumdioxid                        | 181124           | 40       | 20180424*          |
| Caelo     | Spargelwurzelstock, geschn.           | 10299010         | 40       | zu erfassen        |
| Caelo     | Spitzwegerichblätter, geschn.         | 12362902         | 40       | 20121220           |
| Caelo     | Sternanis                             | 11314104         | 10       | 20111121           |
| Caelo     | Sternanis, geschn.                    | 12226301         | 60       | zu erfassen        |
| Caelo     | Sternanis, geschn.                    | 13041401         | 40       | 1403709            |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                            | Charge           | Spektren | Zertifikat         |
|--------------|-------------------------------------|------------------|----------|--------------------|
| Caelo        | Sternanis, geschn.                  | 15329302         | 60       | AR-16-FG-004770-01 |
| Caelo        | Stiefmütterchenkraut, geschn.       | 10291007         | 60       | 20101103           |
| Caelo        | Stockrosenblüten, geschn.           | 10244508         | 60       | 20100917           |
| Caelo        | Sulfamerazin                        | 10218403         | 30       | 20100914           |
| Fagron       | Sulfamethoxazol                     | 22H23-B16-225919 | 40       | 20220909           |
| Fagron       | Sulfamethoxazol                     | 22H23-B16-225919 | 20       | 20220909           |
| Klenk        | Süßer Fenchel                       | 2870A110412      | 40       | zu erfassen        |
| Klenk        | Süßer Fenchel                       | 2870A130304      | 40       | 1405154            |
| Caelo        | Süßholzwurzel, geschält             | 12227101         | 40       | 20120813           |
| Caelo        | Süßholzwurzel, geschält             | 12227106         | 40       | 20120813           |
| Caelo        | Süßholzwurzel, ungeschält, geschn.  | 12267103         | 40       | 20120917           |
| Caelo        | Taigawurzel, geschn.                | 10381814         | 30       | 20110113           |
| Caelo        | Talkum                              | 22002768         | 40       | 20220928*          |
| Euro OTC     | Talkum                              | 2204002          | 40       | 20220511*          |
| Otto Fischar | Talkum                              | 90841/1          | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo        | Taubnesselblüten                    | 11371604         | 40       | 20120103           |
| Caelo        | Tausendgüldenkraut, geschn.         | 11097602         | 40       | 20110428           |
| Caelo        | Teufelskrallenwurzel                | 12031806         | 40       | 20120222           |
| Caelo        | Teufelskrallenwurzel                | 13298202         | 40       | 20130926           |
| Euro OTC     | Teufelskrallenwurzel-trockenextrakt | 2101020          | 40       | 20210203*          |
| Euro OTC     | Teufelskrallenwurzel-trockenextrakt | 1210003-02       | 40       | 1707472            |
| Euro OTC     | Teufelskrallenwurzel-trockenextrakt | 1210003-02       | 40       | 20151102           |
| Euro OTC     | Teufelskrallenwurzel-trockenextrakt | 1210003-02       | 40       | 20151102           |
| Fagron       | Theophyllin-Ethylendiamin           | 19C04-B04-363517 | 40       | 20190823           |
| Fagron       | Theophyllin-Ethylendiamin           | 20J13-F05-375387 | 40       | 20201207           |
| Caelo        | Theriak, gepulvert                  | 12289307         | 40       | 1405122            |
| Caelo        | Theriak, gepulvert                  | 13407301         | 40       | 1410336            |
| Klenk        | Theriak, gepulvert                  | 13816            | 60       | 1705088            |
| Fagron       | Thiaminnitrat                       | 15A30-B06-309069 | 60       | AR-16-FG-005855-01 |
| Caelo        | Thymian, gerebelt                   | 11345004         | 60       | 20111213           |
| Galke        | Thymian, gerebelt                   | 21932            | 40       | beim Lieferant     |
| Caelo        | Tinnevelly-Sennesfrüchte            | 12267605         | 40       | 20120921           |
| Caelo        | Tinnevelly-Sennesfrüchte            | 11154404         | 40       | 20110607           |
| Caelo        | Tinnevelly-Sennesfrüchte            | 13395106         | 40       | 20140106           |
| Euro OTC     | Titandioxid                         | 1708015-01       | 40       | 20170822           |
| USP          | Tobramycin                          | MOM058           | 40       | CRS                |
| Caelo        | Tonkabohnen                         | 12145101         | 40       | 20120604           |
| Caelo        | Tormentillwurzelstock               | 12040708         | 40       | 1403487            |
| Caelo        | Tormentillwurzelstock               | 12013103         | 40       | 1403048            |
| Caelo        | Tormentillwurzelstock               | 12040715         | 40       | 1403710            |
| Caelo        | Tormentillwurzelstock               | 13220502         | 40       | 1403049            |
| Caelo        | Tormentillwurzelstock               | 14360103         | 60       | 1606520            |
| Klenk        | Tormentillwurzelstock               | 6914B120112      | 40       | 20120118           |
| Caelo        | Tragant, gepulvert                  | 13277804         | 60       | 1507149            |
| Caelo        | Tragant, gepulvert                  | 15085602         | 60       | 20150410           |
| Caelo        | Tragant, gepulvert                  | 15379906         | 60       | 20151124           |
| Caelo        | Tragant, gepulvert                  | 16110802         | 60       | AR-17-FG-007533-01 |
| Caelo        | Tribromphenolbismut                 | 18144202         | 40       | 20180706           |
| Euro OTC     | Tricalciumphosphat                  | 1206002-01       | 40       | 1402298            |
| Fagron       | Trimethoprim                        | 21J11-B07-219183 | 40       | 20220125           |
| Fagron       | Trimethoprim                        | 23B17-B03-232012 | 40       | 20230322           |
| Fagron       | Trimethoprim                        | 21J11-B07-219183 | 20       | 20220125           |
| Fagron       | Trimethoprim                        | 23B17-B03-232012 | 20       | 20230322           |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                                      | Charge           | Spektren | Zertifikat  |
|-----------|-----------------------------------------------|------------------|----------|-------------|
| Caelo     | Ulmenrinde, geschn.                           | 10347205         | 60       | 20101223    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 20F18-F22-372321 | 40       | 20200727    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 22C09-B03-223073 | 40       | 20220526    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 23E29-B08-228646 | 40       | 20230704    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 20F18-F22-372321 | 20       | 20200727    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 22C09-B03-223073 | 20       | 20220526    |
| Fagron    | Ursodesoxycholsäure                           | 23E29-B08-228646 | 20       | 20230704    |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn.                        | 10292002         | 40       | zu erfassen |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn.                        | 13038703         | 40       | 1403481     |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn.                        | 13232103         | 40       | 20130821    |
| Caelo     | Veilchenwurzel                                | 12206802         | 40       | 20120813    |
| Euro OTC  | Vitamin-A-acetat                              | 2303019          | 40       | 20230414*   |
| Euro OTC  | Vitamin-A-acetat                              | 2303019          | 20       | 20230414*   |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn.                  | 14079304         | 40       | 20140402    |
| Klenk     | Vogelknöterichkraut, geschn.                  | 4301A120912      | 40       | 20120924    |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.                     | 13040502         | 40       | 1403482     |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.                     | 13254411         | 40       | 1412550     |
| Caelo     | Wacholderbeeren                               | 12028609         | 40       | 20120207    |
| Caelo     | Wacholderbeeren                               | 13267210         | 40       | 20130828    |
| Klenk     | Wacholderbeeren, gepulvert                    | 2894B130320      | 40       | 1411362     |
| Klenk     | Wacholderbeeren, gepulvert                    | 2894B150922      | 60       | 1704439     |
| Caelo     | Wacholderbeeren, zerstoßen                    | 12278903         | 40       | 1405296     |
| Caelo     | Waldmeisterkraut, geschn.                     | 10375812         | 30       | 20110114    |
| Caelo     | Walnussblätter, geschn.                       | 11103007         | 40       | 1403091     |
| Caelo     | Walnusschalen, geschn.                        | 11325603         | 40       | 20111124    |
| Caelo     | Wegwartekraut, geschn.                        | 12034303         | 60       | 20120228    |
| Caelo     | Wegwartekraut, geschn.                        | 12354302         | 100      | 20121211    |
| Caelo     | Weidenrinde, geschn.                          | 12185204         | 40       | 20120730    |
| Caelo     | Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.    | 10326106         | 40       | 20101216    |
| Caelo     | Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.    | 13355904         | 60       | 20140113    |
| Klenk     | Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.    | 4721A140203      | 60       | 20140219    |
| Caelo     | Weidenröschenkraut, schmalblättriges, geschn. | 11347311         | 40       | 20111216    |
| Caelo     | Weihrauch-Granulat                            | 12120005         | 40       | 1402495     |
| Caelo     | Weihrauch-Granulat                            | 13112801         | 40       | 20130503    |
| Caelo     | Weißdornblätter mit Blüten, geschn.           | 10273515         | 40       | 20101028    |
| Caelo     | Weißdornblätter mit Blüten, geschn.           | 10273513         | 40       | 20101028    |
| Caelo     | Weißdornblätter mit Blüten, geschn.           | 13276706         | 40       | 20130927    |
| Galke     | Weißdornblätter mit Blüten, geschn.           | 21126            | 40       | 20121109    |
| Caelo     | Weißdornblüten                                | 10157201         | 40       | 20100701    |
| Caelo     | Weißdornblüten                                | 13010403         | 40       | 20130130    |
| Caelo     | Weißdornfrüchte                               | 11183010         | 40       | 20110701    |
| Caelo     | Weißdornfrüchte                               | 11278205         | 30       | 20111025    |
| Caelo     | Weißer Pfeffer                                | 12294902         | 40       | 1403488     |
| Caelo     | Weißer Pfeffer                                | 12294905         | 40       | 20121130    |
| Caelo     | Weißer Pfeffer                                | 14010703         | 40       | 20140122    |
| Euro OTC  | Weißer Ton                                    | 2303011          | 40       | 20230412*   |
| Euro OTC  | Weißer Ton                                    | 2303011          | 20       | 20230412*   |
| Caelo     | Wermutkraut, geschn.                          | 12355801         | 40       | 20121211    |
| Caelo     | Wundkleeblüten, grob gebelt                   | 10249206         | 40       | 20100928    |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                             | Charge        | Spektren | Zertifikat  |
|---------------|--------------------------------------|---------------|----------|-------------|
| Dr. Behr      | Yamswurzel-Trockenextrakt            | WE14020005-05 | 40       | zu erfassen |
| Caelo         | Zimtrinde, geschn.                   | 12309902      | 40       | zu erfassen |
| Caelo         | Zimtrinde, geschn.                   | 13304414      | 40       | 20130912    |
| Caelo         | Zimtrinde, geschn.                   | 14175010      | 60       | 1505349     |
| Caelo         | Zimtrinde, geschn.                   | 16114401      | 60       | 1704441     |
| Caelo         | Zimtrinde, Stangen                   | 13241807      | 40       | 20130905    |
| Caelo         | Zinkoxid                             | 14038101      | 40       | 20140205    |
| Caelo         | Zinkoxid-Talkum-Mischung<br>1:1      | 181487        | 40       | 20180702*   |
| Euro OTC      | Zinksulfat-Heptahydrat               | 2107023       | 50       | 20210810*   |
| Euro OTC      | Zinksulfat-Heptahydrat               | 2206010       | 40       | 20220624*   |
| Euro OTC      | Zinksulfat-Heptahydrat               | 2210021       | 40       | 20221122*   |
| Euro OTC      | Zinksulfat-Heptahydrat               | 2206010       | 20       | 20220624*   |
| Euro OTC      | Zinksulfat-Heptahydrat               | 2210021       | 20       | 20221122*   |
| Sigma-Aldrich | Zinn(II)-chlorid Dihydrat            | K54805315247  | 40       | entfällt    |
| Caelo         | Zitronenschalen, geschn.             | 12217402      | 40       | 20120823    |
| Caelo         | Zitronenverbenaenblätter,<br>geschn. | 12137505      | 40       | 20120605    |
| Caelo         | Zitronenverbenaenblätter,<br>geschn. | 12137503      | 40       | 20120605    |
| Caelo         | Zitwerwurzelstock, gepul-<br>vert    | 12344601      | 40       | 1403489     |
| Caelo         | Zitwerwurzelstock, gepul-<br>vert    | 13165501      | 40       | zu erfassen |
| Caelo         | Zitwerwurzelstock, gepul-<br>vert    | 14249001      | 60       | 20141008    |
| Caelo         | Zitwerwurzelstock, geschn.           | 12125301      | 40       | 20120522    |

\*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.



## Anhang C: Zusätzliche Validierproben (Typ C)

In die Validierung mit Spektren aus dem Feld gehen die Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Auf diese Weise wird überprüft, dass das Modell auch unbekannte Substanzen abweist. Die Spektren dieser Proben wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie gehören zum *Typ C*. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

Die Proben stammen aus 7983 Chargen. Daran wurden 18 991 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

0 A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

| Lieferant              | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                 | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid  | 14A22-B05        | 1        |
| Fagron                 | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid  | 2021503          | 1        |
| Fagron                 | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid  | 10022015E        | 1        |
| Fagron                 | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid  | 14a22-B05        | 1        |
| Fagron                 | (R,S)-Epinephrinhydrochlorid  | 16H23-B98-325052 | 1        |
| Dermapharm             | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 140804           | 1        |
| Dermapharm             | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 100804           | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 10F01-N15        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 11L08-N07        | 2        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 11/09-N09        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 11L19-N14        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 13/21-N23        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 13D24-N11        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 13G10-N06        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 12A04-N05        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 11I09-N09        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 13A04-N05        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 12D26-N04        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 12H21-N08        | 1        |
| Fagron                 | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 13032014C        | 1        |
| Dermapharm             | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 120905           | 1        |
| siehe WE-Prüfprotokoll | 8-Chinolinolsulfat Monohydrat | 96/09            | 1        |
| Caelo                  | Ölbaumblätter                 | 12159805         | 1        |
| Caelo                  | Ölbaumblätter                 | 15254406         | 1        |
| Caelo                  | Ölbaumblätter                 | 18100501         | 1        |
| Klenk                  | Ölbaumblätter                 | 2211B131025      | 1        |
| Klenk                  | Ölbaumblätter                 | 2211B130425      | 3        |
| Klenk                  | Ölbaumblätter                 | 2211B120417      | 2        |
| Klenk                  | Ölbaumblätter                 | 2211B150818      | 1        |

### A

| Lieferant | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Afrikanisches Rotholz, geschn. | 12049608    | 2        |
| Caelo     | Afrikanisches Rotholz, geschn. | 12041403    | 1        |
| Caelo     | Afrikanisches Rotholz, geschn. | 13106901    | 1        |
| Caelo     | Afrikanisches Rotholz, geschn. | 12049607    | 2        |
| Klenk     | Afrikanisches Rotholz, geschn. | 5961B111219 | 1        |
| -         | Alantwurzeln, geschn.          | 712M-02181  | 1        |
| Caelo     | Alantwurzeln, geschn.          | 12113304    | 3        |
| Caelo     | Alantwurzeln, geschn.          | 1211334     | 1        |
| Caelo     | Alantwurzeln, geschn.          | 6341B       | 1        |
| Caelo     | Alantwurzeln, geschn.          | 11374702    | 1        |
| Caelo     | Alantwurzeln, geschn.          | 13152402    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant           | Substanz                        | Charge              | Spektren |
|---------------------|---------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo               | Alantwurzel, geschn.            | 13152401            | 1        |
| Caelo               | Alantwurzel, geschn.            | 12113303            | 1        |
| Galke               | Alantwurzel, geschn.            | 21569               | 2        |
| Gehe                | Alantwurzel, geschn.            | 11196906            | 1        |
| Gehe                | Alantwurzel, geschn.            | 12113302            | 2        |
| Caelo               | Alantwurzel, geschn.            | 11374703            | 1        |
| Klenk               | Alantwurzel, geschn.            | 6341B100426         | 2        |
| Klenk               | Alantwurzel, geschn.            | 6341B120611         | 2        |
| Klenk               | Alantwurzel, geschn.            | B130423             | 3        |
| Klenk               | Alantwurzel, geschn.            | 6341B130423         | 3        |
| Klenk               | Alantwurzel, geschn.            | 6311141B130423      | 1        |
| Noweda              | Alantwurzel, geschn.            | 6341B111118         | 3        |
| Caelo               | Alantwurzel, geschn.            | 13152403            | 2        |
| Richter             | Alantwurzel, geschn.            | P158683             | 1        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 12147202            | 3        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 12147205            | 2        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 12147203            | 1        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 1214204             | 1        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 12147203-3470312131 | 1        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 11063608            | 1        |
| Caelo               | Alpenfrauenmantelkraut, geschn. | 12147206            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 14263804            | 1        |
| Alliance Health     | Aluminiumkaliumsulfat           | 13025401            | 3        |
| Alliance Healthcare | Aluminiumkaliumsulfat           | 13025404            | 1        |
| Anzag               | Aluminiumkaliumsulfat           | 1218441             | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 1218411             | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022444            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022404            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 510211092           | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 11017211            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022406            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184401            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184407            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 504311092           | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 90033229            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12144605            | 4        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184408            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12144607            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12239102            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 13025401            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184411            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 2713Q1092           | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 13025404            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 15172501            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184401            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12144602            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184406            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 11254805            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 11218611            | 2        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184402            | 3        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 13098702            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184407            | 5        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022409            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022401            | 1        |
| Caelo               | Aluminiumkaliumsulfat           | 12022406            | 1        |
| Caesar/Noweda       | Aluminiumkaliumsulfat           | 12184411            | 2        |
| Euro OTC            | Aluminiumkaliumsulfat           | 1004046-02          | 1        |
| Fagron              | Aluminiumkaliumsulfat           | A1-063-A1           | 1        |
| Fagron              | Aluminiumkaliumsulfat           | 12/24-M02           | 1        |
| Fagron              | Aluminiumkaliumsulfat           | 103638              | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz              | Charge           | Spektren |
|-----------------------|-----------------------|------------------|----------|
| Fagron                | Aluminiumkaliumsulfat | A1-063-AL        | 1        |
| Fagron                | Aluminiumkaliumsulfat | 13D08-N01        | 1        |
| Caelo                 | Aluminiumkaliumsulfat | 12124-M03        | 1        |
| Fagron                | Aluminiumkaliumsulfat | 13D29-N04        | 1        |
| Sanacorp              | Aluminiumkaliumsulfat | 12184402         | 2        |
| Caelo                 | Aluminiumkaliumsulfat | 12144603         | 1        |
| Fagron                | Aluminiumkaliumsulfat | 12I24-M03        | 1        |
| Bombastus             | Amfetaminsulfat       | C18H28N2O4S      | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 12I24-N03        | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 13344609         | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 15193204         | 3        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 16153903         | 4        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 16153909         | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 1807171          | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 70325            | 123      |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 17K03-B01        | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 18186903         | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 16143001         | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 20004272011      | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 16153902         | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 1ot067002        | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 15L01-B05        | 3        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 200004272009     | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 22003072004      | 1        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 16153905         | 4        |
| Caelo                 | Amfetaminsulfat       | 12B06-N013       | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Amfetaminsulfat       | 16153901         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Amfetaminsulfat       | 20004272001      | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Amfetaminsulfat       | 20004272002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Amfetaminsulfat       | 22003072002      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Amfetaminsulfat       | 22003072003      | 3        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 12E11-N06        | 2        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | F001287          | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 13B11-N04        | 2        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 13D09-N03        | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 88689            | 2        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 96200            | 2        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 15L01-B05-315291 | 6        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29-B03        | 11       |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29B03318744   | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 15101-b05-315292 | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 324577           | 2        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 315291           | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16a29-B03-319156 | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 17K03-B01-344122 | 3        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 19H05-B01-363346 | 4        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | B01_3655801      | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 78012            | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 1117I-03361      | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16K08-B04-336362 | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29-B03-318743 | 6        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29_B03_318744 | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 19H05-B01-365582 | 3        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 11/01-N01        | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29-B03-328317 | 6        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 2213Q-03361      | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29-B03-328318 | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 11D04-N13        | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 13J18B40         | 1        |
| Fagron                | Amfetaminsulfat       | 16A29-B03-324578 | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz                 | Charge            | Spektren |
|-------------------|--------------------------|-------------------|----------|
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01-365581  | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 16a29-b03-318744  | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 12/24N-03         | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 13G08-N11         | 3        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 13J18-B40         | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 14E19-B09         | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01-364791  | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 12B06-N13         | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 15L01-B05-315292  | 7        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 15L01-B05-315290  | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 16K08B04336362    | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01-363347  | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01-3633407 | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 13J18-B40-290538  | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 14E19-B09-304502  | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 16K08-B04-336361  | 2        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 16K08-B04         | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01-363345  | 4        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 19H05-B01         | 1        |
| Gatt Koller/Herba | Amfetaminsulfat          | 942/03130814      | 1        |
| Gatt-Koller       | Amfetaminsulfat          | 18.03969          | 1        |
| Gatt-Koller       | Amfetaminsulfat          | 22J01850          | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 67043P-180924-1   | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 70325P-190404-1   | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 57043             | 1        |
| Noweda            | Amfetaminsulfat          | 16A29-B03-318744  | 3        |
| Noweda 7.8.19     | Amfetaminsulfat          | 70325P-190808-1   | 1        |
| Fagron            | Amfetaminsulfat          | 14E19-B09-294572  | 1        |
| Phoenix           | Amfetaminsulfat          | 16A29-B03-328317  | 1        |
| Phönix            | Amfetaminsulfat          | 13B11N04          | 1        |
| Phönix            | Amfetaminsulfat          | 16a29-b03-328317  | 1        |
| Sanacorp          | Amfetaminsulfat          | 12/24-N03         | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | PH10051           | 3        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | L0T067043         | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 20170808-03361    | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | L0T:070325        | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 6703              | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | L0T070325         | 2        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 21082013B         | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 67043             | 95       |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 70525             | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          |                   | 1        |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 67002             | 51       |
| Th. Geyer         | Amfetaminsulfat          | 618E-03361        | 1        |
| Caelo             | Ammoniumchlorid          | 10176319          | 2        |
| Caelo             | Ammoniumchlorid          | 12240302          | 4        |
| Caelo             | Ammoniumchlorid          | 12356101          | 3        |
| Caelo             | Ammoniumchlorid          | 10176309          | 1        |
| Euro OTC          | Ammoniumchlorid          | 1212017-01        | 2        |
| Euro OTC          | Ammoniumchlorid          | 1303029-01        | 1        |
| Euro OTC          | Ammoniumchlorid          | 1203029-01        | 1        |
| Euro OTC          | Ammoniumchlorid          | 512A-01104        | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 3091204           | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 24101202          | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 11145612          | 2        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 9139402           | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 12022308          | 2        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 13104601          | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 25111308          | 1        |
| Caelo             | Ammoniumhydrogencarbonat | 23011404          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                 | Charge          | Spektren |
|---------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat | 13104611        | 1        |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat | 72715338        | 1        |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat | 12322204        | 1        |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat | 12322201        | 1        |
| Caelo         | Ammoniumhydrogencarbonat | 3712Q-01103     | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 1153803         | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 12231604        | 4        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 313091          | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 13289109        | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 11253802        | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 12231603        | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 12231601        | 4        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 11253803        | 1        |
| Caelo         | Andornkraut, geschn.     | 12231605        | 4        |
| Klenk         | Andornkraut, geschn.     | 4141A130110     | 1        |
| Klenk         | Andornkraut, geschn.     | 13289102        | 1        |
| Noweda        | Andornkraut, geschn.     | 4141A080513     | 1        |
| -             | Angelikawurzel           | 130924          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 275879          | 1        |
| Aurica/Phönix | Angelikawurzel           | 520800638       | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 272895          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 274128          | 2        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 269775          | 2        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 272954          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 270117          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 281280          | 7        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 301768          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 290309          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 307041          | 4        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 291848          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 295085          | 2        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 305460          | 1        |
| Bombastus     | Angelikawurzel           | 275878          | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 11093304        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12168703        | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12080403        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 30011302        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 269740          | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 6081B130109     | 7        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 10071306        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | Int. Ch: 318090 | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12350705        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 5091303         | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 15101304        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 21011402        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12080412        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 28101402        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 13041711        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 17053302        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12168701        | 3        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12350703        | 9        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12350704        | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 15162604        | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 12168705        | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 14179506        | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 16128006        | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 285732          | 2        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 16128002        | 3        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 9030301         | 1        |
| Caelo         | Angelikawurzel           | 303299          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz       | Charge            | Spektren |
|----------------------|----------------|-------------------|----------|
| Caelo                | Angelikawurzel | 5162606           | 1        |
| Caelo                | Angelikawurzel | 17053301          | 1        |
| Euro OTC             | Angelikawurzel | 301767            | 3        |
| gasser               | Angelikawurzel | 950049            | 1        |
| Gehe                 | Angelikawurzel | 285732            | 1        |
| Bombastus            | Angelikawurzel | 296334/1121115    | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B130410       | 4        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 17053308          | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081N120110       | 14       |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081n120110       | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | B130109           | 2        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6091B130109       | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B130109       | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B140918       | 2        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B130726       | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B150701       | 7        |
| Klenk                | Angelikawurzel |                   | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B170601       | 4        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6085B120614       | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081b130109       | 2        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6082b130410       | 1        |
| Caelo                | Angelikawurzel | 17053304          | 2        |
| Noweda               | Angelikawurzel | 272720            | 2        |
| Bombastus            | Angelikawurzel | 278294            | 1        |
| Bombastus            | Angelikawurzel | 278757            | 4        |
| Caelo                | Angelikawurzel | 14178506          | 1        |
| Sanacorp             | Angelikawurzel | 277310            | 1        |
| Klenk                | Angelikawurzel | 6081B160908       | 1        |
| Weltecke             | Angelikawurzel | 38011111          | 1        |
| AHD 10.02.17 EK.3,50 | Anis           | 16200801          | 5        |
| Anzag 06.04.2016     | Anis           | 15398601          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 1137033           | 1        |
| Aurica               | Anis           | 521302895         | 1        |
| Bahnhof-Apotheke     | Anis           | 7-120913          | 1        |
| Berkel AHK           | Anis           | 11374103          | 1        |
| Berkel AHK           | Anis           | 14194401          | 1        |
| Bombastus            | Anis           | 285778            | 2        |
| Bombastus            | Anis           | 309836            | 1        |
| Bombastus            | Anis           | 282917            | 2        |
| Bombastus            | Anis           | 289846            | 2        |
| Bombastus            | Anis           | 285777            | 1        |
| Bombastus            | Anis           | 305177            | 1        |
| Caelo                | Anis           | 13037805          | 11       |
| Caelo                | Anis           | PrüfNr4913E-01530 | 1        |
| Caelo                | Anis           | 13333913          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 11101202          | 3        |
| Caelo                | Anis           | 10081207          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 11101201          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 11101215          | 3        |
| Caelo                | Anis           | 11370303          | 13       |
| Caelo                | Anis           | 10247202          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 4061301           | 1        |
| Caelo                | Anis           | 5061301           | 1        |
| Caelo                | Anis           | 13037804          | 7        |
| Caelo                | Anis           | 13037801          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 5091304           | 1        |
| Caelo                | Anis           | 13037901          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 12360801          | 1        |
| Caelo                | Anis           | 13037808          | 9        |
| Caelo                | Anis           | 13333903          | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                   | Substanz | Charge              | Spektren |
|-----------------------------|----------|---------------------|----------|
| Caelo                       | Anis     | 13333901            | 6        |
| Caelo                       | Anis     | 13333902            | 9        |
| Caelo                       | Anis     | 5121401             | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 13333906            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 13333909            | 2        |
| Caelo                       | Anis     | 13333910            | 4        |
| Caelo                       | Anis     | 13333914            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 13333916            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15046103            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 15046106            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15049103            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 16165303            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 16165304            | 4        |
| Caelo                       | Anis     | 16165302            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15398607            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 161635305           | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 17045603            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 17045601            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 16165308            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 17045609            | 4        |
| Caelo                       | Anis     | 17045611            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 11121705            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 13037803            | 2        |
| Caelo                       | Anis     | 13037809            | 12       |
| Caelo                       | Anis     | 17045602            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 15398605            | 7        |
| Caelo                       | Anis     | 15046102            | 12       |
| Caelo                       | Anis     | 111101213           | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 11101213            | 2        |
| Caelo                       | Anis     | 15046101            | 5        |
| Caelo                       | Anis     | 3314E-01530         | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 2215M-01530         | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 2916E-01530         | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15283201            | 6        |
| Caelo                       | Anis     | 11370301            | 10       |
| Caelo                       | Anis     | 13333908            | 7        |
| Caelo                       | Anis     | 11370308            | 3        |
| Caelo                       | Anis     | 15398603            | 5        |
| Caelo                       | Anis     | 16165306            | 5        |
| Caelo                       | Anis     |                     | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 11101203            | 6        |
| Caelo                       | Anis     | 13037807            | 2        |
| Caelo                       | Anis     | 11370302            | 4        |
| Caelo                       | Anis     | 12226402            | 5        |
| Caelo                       | Anis     | 140913a             | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 13333907            | 4        |
| Caelo                       | Anis     | 1539805             | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 17045608            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15046109            | 5        |
| Caelo                       | Anis     | 15046110            | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 13037808-3560412014 | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 16165305            | 6        |
| Caelo                       | Anis     | 15398601I-301216/5  | 1        |
| Caelo                       | Anis     | 15398602            | 5        |
| Caelo                       | Anis     | 13333912            | 3        |
| Caesar & Lo-<br>retz/Noweda | Anis     | 153986002           | 1        |
| Fagron                      | Anis     | 11370304            | 7        |
| galke                       | Anis     | 19654               | 1        |
| Galke                       | Anis     | 21278               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|-----------------------|----------------------------|------------------|----------|
| Galke                 | Anis                       | 22274            | 1        |
| Galke                 | Anis                       | 23464            | 1        |
| GALKE                 | Anis                       | 29047            | 1        |
| Gehe                  | Anis                       | 10247203         | 1        |
| Gutenberg-Apotheke    | Anis                       | 1333902          | 1        |
| Hepart AG             | Anis                       | B216346, kbA     | 1        |
| Jenne                 | Anis                       | 2700A131015      | 2        |
| Klenk                 | Anis                       | 212M-01530       | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A110701      | 7        |
| Klenk                 | Anis                       | 2901311530       | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2103311530       | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 3113Q01530       | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A130527      | 15       |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A160511      | 8        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A150810      | 2        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A170803      | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A190107      | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A-110701     | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A120320      | 8        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700a120320      | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A150901      | 3        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A12107       | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 814Q01530        | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | Klenk2700A131015 | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A140129      | 9        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A121107      | 1        |
| Klenk                 | Anis                       | 2700A150601      | 11       |
| nachprüfung           | Anis                       | C1246            | 1        |
| Nachprüfung           | Anis                       | 5010U-01530      | 1        |
| Caelo                 | Anis                       | 13037802         | 9        |
| Caelo                 | Anis                       | 11101214         | 6        |
| siehe Protokoll       | Anis                       | sieheProtokoll   | 1        |
| Wolf                  | Anis                       | 215346           | 1        |
| Wolf                  | Anis                       | B216346          | 14       |
| Wolf                  | Anis                       | 216346           | 1        |
| Wolf                  | Anis                       | B-671            | 2        |
| Wolf                  | Anis                       | B671             | 1        |
| Wolf                  | Anis                       | L401F292b        | 4        |
| Wolf                  | Anis                       | L401F1413        | 1        |
| Aurica Naturheilmi... | Anis, gepulvert            | 521405796        | 1        |
| Klenk                 | Anis, gepulvert            | 2704B110824      | 1        |
| vedono                | Anis, gepulvert            | 11306208         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 12111304         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 11242003         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 4041302          | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 23041303         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 15149702         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 1314990          | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 12111303         | 3        |
| Gahlke                | Anis, zerstoßen            | 21401            | 1        |
| Gehe                  | Anis, zerstoßen            | 13149903         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 13149902         | 1        |
| Caelo                 | Anis, zerstoßen            | 12360803         | 2        |
| Klenk                 | Anis, zerstoßen            | 2706B100120      | 1        |
| Klenk                 | Apfelsinenschalen, geschn. | 531A091125       | 3        |
| Klenk                 | Apfelsinenschalen, geschn. | 531A130204       | 5        |
| Klenk                 | Apfelsinenschalen, geschn. | 531a130204       | 1        |
| Caelo                 | Apfelstücke wild, süß      | 11229805         | 1        |
| Caelo                 | Apfelstücke, geschn.       | 12227301         | 1        |
| Klenk                 | Apfelstücke, geschn.       | A120302          | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|----------------|------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo          | Arnikablüten                 | 10207405            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 28071201            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 10081204            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11259804            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 12227202            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 122227202           | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | IntCh: 212032       | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11285705            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11259803            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11285703            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 6112013A            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 12227203            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 1222702             | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11374105            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11374103            | 1        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11374101            | 2        |
| Caelo          | Arnikablüten                 | 11374102            | 2        |
| Gehe           | Arnikablüten                 | 11259801            | 2        |
| Klenk          | Arnikablüten                 | 1181B130605         | 1        |
| Bombastus      | Artischockenblätter, geschn. | 8202213593          | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 12173302            | 3        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 12173304            | 3        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 12173307            | 6        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 2312I-03593         | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 12173306            | 2        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 13037607            | 4        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 13037608            | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 13037603            | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 81232298            | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 12173307-3260315072 | 1        |
| Caelo          | Artischockenblätter, geschn. | 13310706            | 1        |
| Kenk / Phoenix | Artischockenblätter, geschn. | 1981B130111         | 3        |
| Klenk          | Artischockenblätter, geschn. | B121025             | 2        |
| Klenk          | Artischockenblätter, geschn. | 1981B121025         | 2        |
| Klenk          | Artischockenblätter, geschn. | 1981B120413         | 1        |
| Klenk          | Attichwurzel, geschn.        | 6281B110427         | 4        |
| Probe          | Attichwurzel, geschn.        | 12345               | 1        |
| Bombastus      | Augentrostkraut, geschn.     | 274553              | 1        |
| Bombastus      | Augentrostkraut, geschn.     | 270726              | 2        |
| Bombastus      | Augentrostkraut, geschn.     | 278108              | 2        |
| Bombastus      | Augentrostkraut, geschn.     | 277846              | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 112211643           | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 11030810            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 29011302            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 12103202            | 9        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 12103203            | 10       |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 7051302             | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 312052              | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 13180001            | 5        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 30101307            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 13180004            | 5        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 12103201            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 13180005            | 2        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 8011419             | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 13180008            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 14019107            | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 1213202             | 1        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 14019102            | 2        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 13180002            | 5        |
| Caelo          | Augentrostkraut, geschn.     | 11030812            | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------|--------------------------|-------------|----------|
| Galke     | Augentrostkraut, geschn. | 20262       | 2        |
| Klenk     | Augentrostkraut, geschn. | 15029806    | 1        |
| Klenk     | Augentrostkraut, geschn. | B101206     | 1        |
| Klenk     | Augentrostkraut, geschn. | B130430     | 1        |
| Klenk     | Augentrostkraut, geschn. | 3871B130430 | 1        |
| Caelo     | Augentrostkraut, geschn. | 11030811    | 3        |

## B

| Lieferant  | Substanz                  | Charge              | Spektren |
|------------|---------------------------|---------------------|----------|
| Berkel AHK | Baldrianwurzel, gepulvert | 13287406            | 1        |
| Berkel AHK | Baldrianwurzel, gepulvert | 14179403            | 2        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, gepulvert | 13287402            | 2        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, gepulvert | 15175204            | 1        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6641B120417         | 1        |
| Aurica     | Baldrianwurzel, geschn.   | 221838              | 2        |
| Bombastus  | Baldrianwurzel, geschn.   | 267863              | 1        |
| Bombastus  | Baldrianwurzel, geschn.   | 274722              | 1        |
| Bombastus  | Baldrianwurzel, geschn.   | 269457              | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033812            | 8        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103601            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103602            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103608            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11349101            | 4        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103612            | 2        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 3091202             | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11035002            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 31101202            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103607            | 3        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 31121201            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033805            | 4        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 2712A-02167         | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033809            | 9        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 1203381             | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 20081303            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033810            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 120338012           | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 28101303            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 29101303            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13287402            | 3        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 15175205            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033811            | 5        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 11103609            | 4        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 12033807            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13119001            | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13119004            | 3        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13119003            | 12       |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13196806            | 6        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13196801-3564412081 | 1        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13196802            | 4        |
| Galke      | Baldrianwurzel, geschn.   | 22070               | 1        |
| Galke      | Baldrianwurzel, geschn.   | 21798               | 4        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13196808            | 1        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6641B110317         | 2        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6641B-110317        | 1        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6641B100823         | 1        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6645B130226         | 1        |
| Klenk      | Baldrianwurzel, geschn.   | 6641B130226         | 9        |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 13119002            | 18       |
| Caelo      | Baldrianwurzel, geschn.   | 1319003             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|------------------|------------------------------|---------------------|----------|
| Sanacorp         | Baldrianwurzel, geschn.      | 12033804            | 9        |
| Caelo            | Baldrianwurzel, geschn.      | 12033808            | 7        |
| Fagron           | Barbital-Natrium             | 15L07-B02           | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 12186506            | 3        |
| Bombastus        | Bärentraubenblätter, geschn. | 272297              | 8        |
| Bombastus        | Bärentraubenblätter, geschn. | 275491              | 3        |
| Bombastus        | Bärentraubenblätter, geschn. | 267926              | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 11213011            | 3        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 20111210            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 11213010            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 13067802            | 3        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 12186503            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 15051303            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 4091301             | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 13067805            | 6        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 5111301             | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 12186504            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 17121306            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 4021407             | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 15116201            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 17311305            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 17311308            | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 1218602             | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 280889              | 3        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 11213005            | 4        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 412A-01518          | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 18304202            | 2        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 13067805-3390311080 | 1        |
| Klenk            | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391b120314         | 2        |
| Galke            | Bärentraubenblätter, geschn. | 19936               | 3        |
| Klenk            | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391B120314         | 6        |
| Klenk            | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391B130328         | 9        |
| Klenk            | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391B07030901       | 1        |
| Caelo            | Bärentraubenblätter, geschn. | 12186502            | 1        |
| Sanacorp         | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391B110209         | 3        |
| Klenk            | Bärentraubenblätter, geschn. | 2391B120719         | 13       |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255012            | 2        |
| Bahnhof-Apotheke | Bärlappkraut, geschn.        | 17-121112           | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255003            | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 9378812             | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255005            | 3        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255008            | 12       |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255009            | 3        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255011            | 5        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255014            | 7        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255010            | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255016            | 2        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255018            | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 13101501            | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 1310502             | 1        |
| Caesar/Noweda    | Bärlappkraut, geschn.        | 1255008             | 1        |
| Finze            | Bärlappkraut, geschn.        | 9378803             | 1        |
| Galke            | Bärlappkraut, geschn.        | 16913               | 3        |
| Klenk            | Bärlappkraut, geschn.        | 4111B120220         | 1        |
| Klenk            | Bärlappkraut, geschn.        | 4111B110428         | 1        |
| Caelo            | Bärlappkraut, geschn.        | 11255017            | 6        |
| Sanacorp         | Bärlappkraut, geschn.        | 13101502            | 2        |
| Caelo            | Bärlauchkraut, geschn.       | 11182207            | 1        |
| Caelo            | Bärlauchkraut, geschn.       | 11182204            | 1        |
| Caelo            | Bärlauchkraut, geschn.       | 11182203            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                 | Charge              | Spektren |
|----------------------|--------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                | Bärlauchkraut, geschn.   | 12380802            | 2        |
| Caelo                | Bärlauchkraut, geschn.   | 12380801            | 2        |
| Caelo                | Bärlauchkraut, geschn.   | 12380803            | 1        |
| Caelo                | Bärlauchkraut, geschn.   | 14343305            | 1        |
| Klenk                | Bärlauchkraut, geschn.   | 3511B111005         | 2        |
| Klenk                | Bärlauchkraut, geschn.   | 712914              | 1        |
| Klenk                | Basilikumkraut, gerebelt | 3632A110201         | 3        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 12066404            | 1        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 12007010            | 4        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 12007008            | 2        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 13048601            | 2        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 13048605            | 1        |
| Caelo                | Basilikumkraut, gerebelt | 13048605-3519411022 | 1        |
| Klenk                | Basilikumkraut, gerebelt | 3632A120502         | 4        |
| Klenk                | Basilikumkraut, gerebelt | A110201             | 1        |
| Klenk                | Basilikumkraut, gerebelt | A120502             | 1        |
| Klenk                | Basilikumkraut, gerebelt | 3632a120502         | 1        |
| VDL                  | Basilikumkraut, gerebelt | 12007004            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016708            | 5        |
| Aurica               | Beifußkraut, geschn.     | 521305386           | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016702            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 3591A110119         | 4        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016705            | 5        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016707            | 3        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 18031302            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 1081301             | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12382702            | 12       |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12382705            | 2        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12382706            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 14360605            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016709            | 2        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12016711            | 3        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 12382701            | 7        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 9355403             | 1        |
| Galke                | Beifußkraut, geschn.     | 21637               | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 10355329            | 1        |
| Caelo                | Beifußkraut, geschn.     | 1238701             | 1        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 3591A120123         | 8        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | A120123             | 2        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 3591A130218         | 10       |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 3591a130218         | 2        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 3591a120123         | 1        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 2591A130218         | 1        |
| Klenk                | Beifußkraut, geschn.     | 3591A11119          | 1        |
| Richter              | Beifußkraut, geschn.     | b200112             | 1        |
| Bombastus            | Beinwellkraut, geschn.   | 281531              | 1        |
| Klenk                | Beinwellkraut, geschn.   | 4561B100518         | 2        |
| Caelo                | Beinwellwurzel           | 2711Q-02135         | 1        |
| Caelo                | Beinwellwurzel           | 116053              | 1        |
| Hof-Apotheke,St.Afra | Beinwellwurzel           | 125041              | 1        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B120531         | 3        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B120807         | 4        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B100715         | 1        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B130619         | 8        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | B130619             | 1        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B130724         | 7        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B131009         | 1        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B121214         | 2        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6244B130624         | 1        |
| Klenk                | Beinwellwurzel           | 6241B06110202       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|--------------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Klenk                    | Beinwellwurzel                 | 6241B130312      | 3        |
| Klenk                    | Beinwellwurzel                 | 6241b130619      | 1        |
| Klenk                    | Beinwellwurzel                 | 6241b130724      | 1        |
| Klenk                    | Beinwellwurzel                 | 6241b120807      | 1        |
| an                       | Benediktenkraut, geschn.       | 13389704         | 1        |
| Anzag                    | Benediktenkraut, geschn.       | 282281           | 1        |
| Bombastus                | Benediktenkraut, geschn.       | 271946           | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 9355208          | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 27111205         | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 10325402         | 5        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 4743554          | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 13025901         | 5        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 13025902         | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 12038202         | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 3091301          | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 13025903         | 3        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 12038203         | 2        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 10325404         | 1        |
| Caelo                    | Benediktenkraut, geschn.       | 13389701         | 1        |
| Gehe / 08.03.13 Red-wood | Benediktenkraut, geschn.       | 205007           | 1        |
| Klenk                    | Benediktenkraut, geschn.       | A110517          | 1        |
| Caelo                    | Bentonit                       | fürHerrSalloch   | 1        |
| Caelo                    | Bentonit                       | 1307016-01       | 1        |
| Caelo                    | Bentonit                       | 1311014-01       | 1        |
| Clariant - Mindel-Food   | Bentonit                       | 1301             | 1        |
| Noweda                   | Bentonit                       | 11304415         | 1        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 11083509         | 1        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 55B110128        | 1        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 12112606         | 5        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 12112603         | 2        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 12112605         | 1        |
| Klenk                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 551B110128       | 4        |
| Klenk                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 551B120320       | 1        |
| Caelo                    | Berberitzenrinde, geschn.      | 12112608         | 1        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 11132209         | 1        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 4412Q-01680      | 1        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 12358802         | 1        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 12358804         | 3        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 12358805         | 1        |
| Caelo                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 13241601         | 1        |
| Galke                    | Besenginsterkraut, geschn.     | 12358803         | 4        |
| Phönix                   | Besenginsterkraut, geschn.     | 12358801         | 2        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | 1202008-01       | 1        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | L1701040-01      | 1        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | 1305027-01       | 2        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | L1510011-03      | 2        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | 1510011-02       | 1        |
| Euro OTC                 | Betainhydrochlorid             | L1412019-01      | 1        |
| Fagron                   | Betainhydrochlorid             | 12C20-N09        | 1        |
| Fagron                   | Betainhydrochlorid             | 24091301         | 1        |
| Fagron                   | Betainhydrochlorid             | 15121401         | 1        |
| Gatt-Koller              | Betainhydrochlorid             | 2970/07102910    | 1        |
| Fagron                   | Betainhydrochlorid             | 13G29-B02-294870 | 1        |
| Caelo                    | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12A05-N08        | 3        |
| Caelo                    | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12a05-no8        | 1        |
| Fagron                   | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12a05-n08        | 1        |
| Fagron                   | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12G02-N02        | 2        |
| Fagron                   | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12C19-N07        | 1        |
| Fagron                   | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12L19-N06        | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant             | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|-----------------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Fagron                | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12J19-N06           | 1        |
| Fagron                | Betamethason-17-valerat 1:1... | 13E08-N01           | 1        |
| Fagron                | Betamethason-17-valerat 1:1... | 12G02-N15           | 3        |
| Bombastus             | Betonienkraut, geschn.         | 12007205            | 2        |
| Caelo                 | Betonienkraut, geschn.         | 12007208            | 1        |
| Caelo                 | Betonienkraut, geschn.         | 13048906            | 1        |
| Caelo                 | Betonienkraut, geschn.         | 134048903           | 1        |
| Caelo                 | Betonienkraut, geschn.         | 13367802            | 1        |
| Sanacorp              | Betonienkraut, geschn.         | 13048903            | 3        |
| Caelo                 | Betonienkraut, geschn.         | 12007201            | 1        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 8111203             | 1        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027411            | 3        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027405            | 2        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027403            | 1        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027413            | 1        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027409            | 1        |
| Caelo                 | Bibernellwurzel                | 12027410            | 3        |
| Aurica                | Birkenblätter, geschn.         | 521205644           | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Birkenblätter, geschn.         | 18-120702           | 1        |
| Bombastus             | Birkenblätter, geschn.         | 280677              | 1        |
| Bombastus             | Birkenblätter, geschn.         | 287280              | 1        |
| Bombastus             | Birkenblätter, geschn.         | 272385              | 1        |
| Bombastus             | Birkenblätter, geschn.         | 267077              | 1        |
| Bombastus             | Birkenblätter, geschn.         | 270743              | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 11189510            | 3        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 11189507            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 11189508            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 12193109            | 15       |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | IntCh:311092        | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 12193108            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13108906            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13337303            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13337302            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13108917            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 14360702            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13108916            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 12193104            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 107063              | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 11189502            | 1        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 12193004            | 5        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 12193105            | 3        |
| Caelo                 | Birkenblätter, geschn.         | 13337303-3561412013 | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Birkenblätter, geschn.         | 11050102            | 3        |
| Fagron                | Birkenblätter, geschn.         | 7061301             | 1        |
| Galke                 | Birkenblätter, geschn.         | 20904               | 1        |
| Galke                 | Birkenblätter, geschn.         | 21226               | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901A110726         | 24       |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901c120508         | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 20111201            | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901C120508         | 18       |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | F-040413-1          | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | C120802             | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 21061303            | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | A121130             | 2        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901A121130         | 24       |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901c120802         | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 28101306            | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 27121301            | 1        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 1901A130218         | 5        |
| Klenk                 | Birkenblätter, geschn.         | 4021409             | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant         | Substanz               | Charge         | Spektren |
|-------------------|------------------------|----------------|----------|
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 1901A130318    | 2        |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 1901A140214    | 1        |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 1901A-110726   | 3        |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 1901C120802    | 19       |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 4213I01481     | 1        |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 1901A05051801  | 1        |
| Klenk             | Birkenblätter, geschn. | 4113A-01481    | 1        |
| Caelo             | Birkenblätter, geschn. | 13108905       | 8        |
| Spangropharm      | Birkenblätter, geschn. | 264603         | 1        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A161028      | 13       |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A-150904     | 2        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A161206      | 8        |
| Apotheke Bühlau   | Bittere Mandeln        | 267467         | 2        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 275001         | 3        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 275600         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 283369         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 284978         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 297921         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 304961         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 1700352        | 2        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 17000353       | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 306048         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 303218         | 2        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 305322         | 2        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 275601         | 1        |
| Bombastus         | Bittere Mandeln        | 267529         | 1        |
| Caelo             | Bittere Mandeln        | 12239604       | 1        |
| Caelo             | Bittere Mandeln        | 13242001       | 1        |
| Caelo             | Bittere Mandeln        | 5121301        | 1        |
| Caelo             | Bittere Mandeln        | 15193103       | 1        |
| Euro OTC          | Bittere Mandeln        | 290973         | 2        |
| Fagron            | Bittere Mandeln        | 40A161005      | 5        |
| Caelo             | Bittere Mandeln        | 16221202       | 1        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A150904      | 18       |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A120924      | 4        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A121010      | 11       |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A111004      | 1        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A111117      | 7        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A140908      | 19       |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A0130909     | 1        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A130909      | 9        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A150905      | 1        |
| Klenk             | Bittere Mandeln        | 40A0161005     | 1        |
| AHD               | Bitterer Fenchel       | 15006502       | 1        |
| AHD;11.05.15;3,23 | Bitterer Fenchel       | 14376408       | 3        |
| Alfred Galke      | Bitterer Fenchel       | 18270          | 1        |
| Bahnhof-Apotheke  | Bitterer Fenchel       | 11-121029      | 1        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 268130         | 2        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 285609         | 1        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 296877         | 3        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 307641         | 1        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 299386         | 3        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 289870         | 2        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 299385         | 3        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 280891         | 2        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 289870         | 1        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 289869         | 2        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 293627         | 1        |
| Bombastus         | Bitterer Fenchel       | 275922         | 4        |
| Cae               | Bitterer Fenchel       | Int.Ch. 314090 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz         | Charge          | Spektren |
|-----------|------------------|-----------------|----------|
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 16061202        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 11185501        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 6091201         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094703        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 1209474         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12035102        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 27121201        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12167102        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 11016330        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 402311545       | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094710        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094712        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094716        | 8        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 7031306         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13020802        | 6        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094720        | 7        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 4061302         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 5061302         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094721        | 3        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094719        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094724        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13200401        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 14111301        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13148303        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12362710        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13148305        | 3        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 9121305         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13200402        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13148306        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13371605        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13371610        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13371610        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13398502        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 5121401         | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13398502        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 14376405        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15006507        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443203        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443205        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443209        | 3        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 154443204       | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443213        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 16298101        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 17341502        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 14255802        | 3        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12167101        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094715        | 4        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12345678        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 16005902        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15007601        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 14376408; 21S08 | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 17341515        | 3        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 13148304        | 24       |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094717        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12035102        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443202        | 5        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443215        | 5        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 12094726        | 2        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15141004        | 1        |
| Caelo     | Bitterer Fenchel | 15443208        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz         | Charge              | Spektren |
|-----------------------|------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 15443212            | 4        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 1302081             | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 13020801            | 4        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 1320041             | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 13148307            | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 15006501            | 2        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 1S443206            | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 14376406            | 2        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 15443216            | 2        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 19178804            | 2        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 14376402            | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 15006508            | 3        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 15443204            | 8        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 17341503            | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 17341510            | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 12094716-3408310191 | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 13148304-3500411070 | 1        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 14376401            | 2        |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 16298102            | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 11016331            | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 11016319            | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 12094705            | 4        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 12094705            | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 12094707            | 6        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 12094711            | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Bitterer Fenchel | 12094725            | 8        |
| Defektur              | Bitterer Fenchel | 7/13                | 1        |
| Defektur              | Bitterer Fenchel | 52/13               | 1        |
| Defektur              | Bitterer Fenchel | 57/13               | 1        |
| Fagron                | Bitterer Fenchel | 1406211545          | 1        |
| Fagron                | Bitterer Fenchel |                     | 1        |
| Fagron                | Bitterer Fenchel | 6858913             | 1        |
| Gahlke                | Bitterer Fenchel | 20362               | 1        |
| galke                 | Bitterer Fenchel | 19938               | 3        |
| Galke                 | Bitterer Fenchel | 22176               | 1        |
| GALKE                 | Bitterer Fenchel | 27755               | 1        |
| Gehe                  | Bitterer Fenchel | 2860A120412         | 24       |
| Caelo                 | Bitterer Fenchel | 1250117/15443216    | 1        |
| Hepart AG             | Bitterer Fenchel | B492 ,kBA           | 1        |
| K                     | Bitterer Fenchel | 2860A160302         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A110704         | 4        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 3812A-01545         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2880N120418         | 4        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A140224         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A140612         | 18       |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A140224         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A130513         | 2        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A150320         | 21       |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A140613         | 3        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2866B100211         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2866B130206         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2866B110318         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860A160606         | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860 ,A150617       | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 28060A140612        | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860a-140224        | 1        |
| Klenk                 | Bitterer Fenchel | 2860a120412         | 3        |
| Kottas                | Bitterer Fenchel | P15301479           | 1        |
| Lamotte / Sanacorp    | Bitterer Fenchel | 2860A150617         | 6        |
| Noweda                | Bitterer Fenchel | 2860A180212         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                         | Charge         | Spektren |
|-------------------------|----------------------------------|----------------|----------|
| Noweda 06.04.2016       | Bitterer Fenchel                 | 15443201       | 1        |
| Caelo                   | Bitterer Fenchel                 | 12094704       | 4        |
| Phönix                  | Bitterer Fenchel                 | 12094708       | 2        |
| Caelo                   | Bitterer Fenchel                 | 2150317        | 1        |
| Klenk                   | Bitterer Fenchel                 | 2880A100503    | 2        |
| Caelo                   | Bitterer Fenchel                 | 15006506       | 1        |
| Caelo                   | Bitterer Fenchel                 | 17020603       | 1        |
| siehe Protokoll (Galke) | Bitterer Fenchel                 | sieheProtokoll | 2        |
| Spangro/gepepharm       | Bitterer Fenchel                 | 15007602       | 2        |
| Klenk                   | Bitterer Fenchel                 | 2860A130226    | 8        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B-362          | 1        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B362           | 2        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B-493          | 1        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B-682          | 1        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B382           | 1        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B492           | 1        |
| Wolf                    | Bitterer Fenchel                 | B-492          | 5        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 12226101       | 1        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 1226101        | 1        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 13123901       | 2        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 13123902       | 2        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 12226104       | 1        |
| Caesar/Noweda           | Bitterkleeblätter, geschn.       | 1510U-01517    | 1        |
| Caelo                   | Bitterkleeblätter, geschn.       | 13149001       | 1        |
| Caelo                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 10375605       | 2        |
| Caelo                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 10375607       | 1        |
| Caelo                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 132564301      | 1        |
| Caelo                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 13254301       | 1        |
| Caelo                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 103745604      | 1        |
| Klenk                   | Bittersüße Nachtschatten-St...   | 5601A080513    | 3        |
| Caelo                   | Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn. | 11115206       | 1        |
| Caelo                   | Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn. | 12244504       | 1        |
| Apofit                  | Bockshornsamen                   | 222392         | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 12252601       | 2        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 11313203       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 13013801       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 1131206        | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 12252603       | 3        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 13013803       | 6        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 13013805       | 3        |
| Gehe                    | Bockshornsamen                   | 11313204       | 1        |
| Gehe                    | Bockshornsamen                   | 13013811       | 2        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | 7260A130603    | 3        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | 9011301        | 1        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | A120118        | 2        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | 8061301        | 1        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | A130603        | 1        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | 7260A110530    | 2        |
| Klenk                   | Bockshornsamen                   | 7260A120118    | 2        |
| Phoenix                 | Bockshornsamen                   | 11313206       | 7        |
| Caelo                   | Bockshornsamen                   | 12252602       | 2        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 12149605       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 12149607       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 13398302       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 15308703       | 2        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 7264a110201    | 2        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 15120506       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 14057807       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 15308704       | 1        |
| Caelo                   | Bockshornsamen, gepulvert        | 14377201       | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                  | Charge          | Spektren |
|------------------|---------------------------|-----------------|----------|
| Caelo            | Bockshornsamen, gepulvert | 14057801        | 1        |
| Fagron           | Bockshornsamen, gepulvert | 12149603        | 1        |
| Ichthyol/Phoenix | Bockshornsamen, gepulvert | 14377205        | 1        |
| Klenk            | Bockshornsamen, gepulvert | A110201         | 1        |
| Klenk            | Bockshornsamen, gepulvert | 12082014A       | 1        |
| Klenk            | Bockshornsamen, gepulvert | 7264A110201     | 9        |
| Klenk            | Bockshornsamen, gepulvert | 7264B150303     | 1        |
| Nachprüfung      | Bockshornsamen, gepulvert | 2412E02239      | 1        |
| Aurica/Phönix    | Bohnenhülsen, geschn.     | 5052301         | 1        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 272781          | 3        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 278686          | 1        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 282475          | 1        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 278696          | 2        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 270517          | 1        |
| Bombastus        | Bohnenhülsen, geschn.     | 240503          | 1        |
| Cae              | Bohnenhülsen, geschn.     | Int. Ch. 313011 | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 29091201        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 8301004         | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 6031301         | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 11030604        | 6        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 1103061         | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 11030601        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 13333801        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 1333802         | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 13333803        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 14080002        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 15060905        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 12358703        | 5        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 10006507        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 11233603        | 1        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 11030602        | 5        |
| Caelo            | Bohnenhülsen, geschn.     | 11030605        | 1        |
| Galke            | Bohnenhülsen, geschn.     | 21219           | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671A100816      | 2        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 171A110301      | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | C120321         | 2        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671C121105      | 8        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | C121105         | 2        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671C130620      | 6        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | C130620         | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671A110420      | 9        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671B180726      | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671A180925      | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671A-110420     | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671A110301      | 1        |
| Klenk            | Bohnenhülsen, geschn.     | 671C120321      | 16       |
| bohn             | Bohnenkraut, gerebelt     | 12177208        | 1        |
| Caelo            | Bohnenkraut, gerebelt     | 12177203        | 7        |
| Caelo            | Bohnenkraut, gerebelt     | 12200801        | 1        |
| Caelo            | Bohnenkraut, gerebelt     | 12177201        | 1        |
| Caelo            | Bohnenkraut, gerebelt     | 12177207        | 2        |
| Caelo            | Bohnenkraut, gerebelt     | 13172404        | 2        |
| Hepart AG        | Bohnenkraut, gerebelt     | 12177205        | 3        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 11016509        | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 655456          | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 11016511        | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 12064303        | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 12227005        | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 12064305        | 1        |
| Caelo            | Boldoblätter, geschn.     | 12064306        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                    | Charge       | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Caelo                 | Boldoblätter, geschn.       | 12227004     | 1        |
| Galke                 | Boldoblätter, geschn.       | 19855        | 1        |
| Klenk                 | Boldoblätter, geschn.       | 1911B090709  | 1        |
| Klenk                 | Boldoblätter, geschn.       | 1911A100714  | 7        |
| VDL                   | Boldoblätter, geschn.       | 11016503     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 14125907     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 10349610     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 12374104     | 7        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 123741004    | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 10349614     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 12374106     | 2        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 13232401     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 13232404     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 10349603     | 2        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 10349605     | 1        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 12374101     | 4        |
| Caelo                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 9311208      | 1        |
| Klenk                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 4281N110404  | 1        |
| Klenk                 | Breitwegerichkraut, geschn. | N111121      | 1        |
| Klenk                 | Breitwegerichkraut, geschn. | 4281N111121  | 5        |
| Anzag                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381-A130122 | 1        |
| Anzag EK4,31 17.08.12 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A110913  | 19       |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381a120619  | 4        |
| Bahnhof-Apotheke      | Brennnesselblätter, geschn. | 7-121109     | 1        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 266638       | 1        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 270987       | 3        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 270854       | 3        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 273229       | 2        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 275848       | 3        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 280305       | 2        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 276407       | 2        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 266099       | 1        |
| Bombastus             | Brennnesselblätter, geschn. | 275763       | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183908     | 5        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10291405     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10282807     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10282806     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. |              | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 18071202     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10291413     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 120375901    | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10291411     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12195101     | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 17121205     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184503     | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10375901     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184702     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 7031302      | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184706     | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184001     | 6        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2051302      | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12814001     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 29071303     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | intch:313011 | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183901     | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 1283910      | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 13091302     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183911     | 16       |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183909     | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 20111306     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 3021401             | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12034414            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 13386801            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 14344907            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10162712            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10291414            | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184502            | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184004            | 9        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12195002            | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183910            | 11       |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 10291422            | 3        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A130122         | 27       |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 72085497            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 83374109            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 83142389            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 17337321            | 2        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183908-3391311070 | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183908-3405310181 | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183908-3443311112 | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12034403            | 8        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12034402            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm... | Brennnesselblätter, geschn. | 10291423            | 6        |
| Galke                 | Brennnesselblätter, geschn. | 20956               | 1        |
| Galke                 | Brennnesselblätter, geschn. | 21238               | 1        |
| Galke                 | Brennnesselblätter, geschn. | 23302               | 1        |
| Gehe                  | Brennnesselblätter, geschn. | 10162701            | 1        |
| Gehe                  | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A120619         | 14       |
| Gutenberg-Apotheke    | Brennnesselblätter, geschn. | 18897               | 1        |
| Hepart AG             | Brennnesselblätter, geschn. | P234605kbA          | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A-120619        | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A150109         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A151012         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 1107211689          | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 1913A-03054         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | A110913             | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A130703         | 15       |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | A130703             | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381a130703         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | A130122             | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2372A130703         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A140221         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A141124         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A121010         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 114Q-03054          | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 4513E3054           | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381a130122         | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A-121010        | 1        |
| Klenk                 | Brennnesselblätter, geschn. | 2381A110809         | 1        |
| Nachprüfung 8.2.13    | Brennnesselblätter, geschn. | C1081               | 1        |
| Noweda                | Brennnesselblätter, geschn. | 12195001            | 7        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12183914            | 9        |
| Sanacorp              | Brennnesselblätter, geschn. | 12184707            | 11       |
| Sanacorp              | Brennnesselblätter, geschn. | 12184003            | 17       |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 12184005            | 7        |
| Caelo                 | Brennnesselblätter, geschn. | 33/AD1              | 1        |
| Wolf                  | Brennnesselblätter, geschn. | B-821               | 1        |
| Wolf                  | Brennnesselblätter, geschn. | B821                | 1        |
| Wolf                  | Brennnesselblätter, geschn. | P234605             | 10       |
| Caelo                 | Brennnesselsamen            | 12131505            | 1        |
| Caelo                 | Brennnesselsamen            | 13010607            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant              | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|------------------------|----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 20111301    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 13010612    | 2        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 15261608    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 17282601    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 15290602    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 16327001    | 3        |
| Caelo                  | Brennnesselsamen           | 16327003    | 1        |
| Euro OTC               | Brennnesselsamen           | 12131507    | 2        |
| Euro OTC               | Brennnesselsamen           | 7470A141021 | 2        |
| Klenk                  | Brennnesselsamen           | 7470A110418 | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselsamen           | 2021505     | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselsamen           | 7470A151009 | 2        |
| Klenk                  | Brennnesselsamen           | 7470A170130 | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselsamen           | 7470A160928 | 2        |
| Sanacorp               | Brennnesselsamen           | 13010602    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 10081202    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11254902    | 3        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11254903    | 5        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11265002    | 5        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11265003    | 2        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 6631B130610 | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11265006    | 1        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11265004    | 4        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 11254904    | 3        |
| Gehe                   | Brennnesselwurzel, geschn. | 6631B120927 | 5        |
| Caelo                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 6441A121024 | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 6631N110513 | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 6631B120416 | 1        |
| Klenk                  | Brennnesselwurzel, geschn. | 9931B120927 | 1        |
| Sanacorp               | Brennnesselwurzel, geschn. | 11265001    | 2        |
| Anzag                  | Brombeerblätter, geschn.   | 10136412    | 1        |
| Anzag 27.12.12 ek:2,79 | Brombeerblätter, geschn.   | 10136048    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Brombeerblätter, geschn.   | 18-120702   | 1        |
| Bombastus              | Brombeerblätter, geschn.   | 267122      | 1        |
| Bombastus              | Brombeerblätter, geschn.   | 273668      | 2        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 2271c120508 | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 10136403    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 10136408    | 6        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 28061202    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 13091206    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 11030704    | 4        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 11030707    | 5        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 3011E-01512 | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 11030706    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 3091303     | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 14111318    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 13127901    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 13101610    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 14019010    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 15039301    | 1        |
| Caelo                  | Brombeerblätter, geschn.   | 11030701    | 2        |
| Gehe                   | Brombeerblätter, geschn.   | 10136409    | 1        |
| Klenk                  | Brombeerblätter, geschn.   | 2271B111216 | 1        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 11104507    | 8        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 13007502    | 2        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 13007505    | 1        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 14005303    | 1        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 14005305    | 3        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 14197204    | 1        |
| Caelo                  | Bruchkraut, geschn.        | 1711924     | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|-----------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caelo           | Bruchkraut, geschn.         | 16292809    | 1        |
| Caelo           | Bruchkraut, geschn.         | 16292801    | 1        |
| Caelo           | Bruchkraut, geschn.         | 11104505    | 1        |
| Caelo           | Bruchkraut, geschn.         | 13007507    | 7        |
| Klenk           | Bruchkraut, geschn.         | 4011B131115 | 3        |
| Klenk           | Bruchkraut, geschn.         | 4011B121207 | 2        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031602    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031601    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031606    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031603    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031604    | 2        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104401    | 4        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 107063      | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 12031605    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104402    | 2        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104404    | 2        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104405    | 1        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104403    | 5        |
| Caelo           | Brunnenkressekraut, geschn. | 13104406    | 1        |
| Caelo           | Buccoblätter                | 13056601    | 2        |
| Caelo           | Buccoblätter                | 13056602    | 2        |
| Caelo           | Buccoblätter                | 13056605    | 1        |
| Kräuter Schulte | Buccoblätter                | 54519       | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212612    | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212808    | 2        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 30041301    | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 2051303     | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 13051303    | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212809    | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212817    | 6        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212807    | 2        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 5111302     | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212810    | 1        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212814    | 2        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 13193203    | 1        |
| Hepart AG       | Buchweizenkraut, geschn.    | B120509     | 2        |
| Klenk           | Buchweizenkraut, geschn.    | 4581B120509 | 3        |
| Caelo           | Buchweizenkraut, geschn.    | 11212812    | 1        |

### C

| Lieferant | Substanz                         | Charge     | Spektren |
|-----------|----------------------------------|------------|----------|
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 12341409   | 1        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 11230921   | 2        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 12341404   | 2        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 11230915   | 1        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 12341406   | 1        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 12B09-N11  | 1        |
| EUro/AHD  | Calciumchlorid-Dihydrat          | 1205014-02 | 2        |
| Caelo     | Calciumchlorid-Dihydrat          | 8237314    | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 10135223   | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 11287503   | 2        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 10135228   | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 11287510   | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 101352009  | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212804   | 5        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212806   | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212812   | 2        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212811   | 5        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 14011401   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge          | Spektren |
|-----------|----------------------------------|-----------------|----------|
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 14085301        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 13170701        | 6        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212816        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212813        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 11287501        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 11287509        | 2        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 10135201        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212822        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 13170704        | 2        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 10135216        | 1        |
| Caelo     | Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat | 12212807        | 1        |
| Fagron    | Calciumhydroxid                  | 12J18-N01       | 1        |
| Fagron    | Calciumhydroxid                  | 13D26-N14       | 1        |
| Gehe      | Calciumhydroxid                  | 12F08-N02       | 3        |
| Euro OTC  | Calciumorotat-Dihydrat           | 1401006-01      | 1        |
| Euro OTC  | Calciumorotat-Dihydrat           | 1203037-01      | 2        |
| Caelo     | Calciumsulfat-Dihydrat           | 10132403        | 1        |
| Caelo     | Calciumsulfat-Dihydrat           | 12316301        | 1        |
| Caelo     | Calciumsulfat-Hemihydrat         | 14101701        | 1        |
| Caelo     | Calciumsulfat-Hemihydrat         | 9246320         | 1        |
| AHD       | Campher                          | 17288306        | 18       |
| Euro OTC  | Campher                          | 1210030-02      | 1        |
| an        | Campher                          | 12344909        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13205502        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195316        | 6        |
| Caelo     | Campher                          |                 | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 11286905        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 3091203         | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 11032023        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 11074509        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 12054107        | 4        |
| Caelo     | Campher                          | 120564113       | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 12054141        | 3        |
| Caelo     | Campher                          | 12344905        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 12054142        | 6        |
| Caelo     | Campher                          | 11286910        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 4101303         | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 12054114        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 12243701        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13205512        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 13205511        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195311        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 25041401        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195314        | 5        |
| Caelo     | Campher                          | 12061411        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195316        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13205522        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13205522        | 3        |
| Caelo     | Campher                          | 13195318        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13K28-04-294937 | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195322        | 7        |
| Caelo     | Campher                          | 4031503         | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195327        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 13195326        | 3        |
| Caelo     | Campher                          | 14202807        | 3        |
| Caelo     | Campher                          | 15097803        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 15120901        | 2        |
| Caelo     | Campher                          | 14310705        | 1        |
| Caelo     | Campher                          | 15316807        | 7        |
| Caelo     | Campher                          | 15320604        | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Campher  | 1410710            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14310713           | 11       |
| Caelo     | Campher  | 15316819           | 7        |
| Caelo     | Campher  | 150622C            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 140918C            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 1531611            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15120902           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 16209304           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 14310710           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 14310718           | 6        |
| Caelo     | Campher  | 15384201           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15397701           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 16209305           | 10       |
| Caelo     | Campher  | 16235405           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 14310722           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 16235404           | 4        |
| Caelo     | Campher  | 16209306           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15/18.B11-321658   | 1        |
| Caelo     | Campher  | 162093029          | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17004304           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17004302           | 4        |
| Caelo     | Campher  | 17050605           | 30       |
| Caelo     | Campher  | 13111707           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13111708           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 1531607            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17134703           | 4        |
| Caelo     | Campher  | 17288301           | 11       |
| Caelo     | Campher  | 17324104           | 10       |
| Caelo     | Campher  | 7061802            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 7071801            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17288305           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18066404           | 9        |
| Caelo     | Campher  | 12091805           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 12091808           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17325503           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17325502           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18019806           | 25       |
| Caelo     | Campher  | 6021901            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18019807           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 18196902           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 1728306            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17288360           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18196910           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18327910           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 18196907           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 192762009          | 2        |
| Caelo     | Campher  | 20003828001        | 1        |
| Caelo     | Campher  | 20004261002        | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15086806           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 16209301           | 12       |
| Caelo     | Campher  | 1536801            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13195301           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13195301           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 13195304           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13195311           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 16209309           | 24       |
| Caelo     | Campher  | 12054149           | 9        |
| Caelo     | Campher  | 444A170221         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13195318           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18327903P-191111-3 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant | Substanz | Charge             | Spektren |
|-----------|----------|--------------------|----------|
| Caelo     | Campher  | 18019803P-190506-3 | 1        |
| Caelo     | Campher  | 12228206           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 62(17288306)       | 1        |
| Caelo     | Campher  | 3273               | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14310706           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17050606           | 5        |
| Caelo     | Campher  | 12054151           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 13195323           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15316805           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18108904           | 11       |
| Caelo     | Campher  | 14224304           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 11286909           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 2344905            | 1        |
| Caelo     | Campher  | 713A-01221         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 914E-01221         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 315E-01221         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 5315I-01221        | 1        |
| Caelo     | Campher  | 218U-01221         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14310715           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14224303           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 1412023-01         | 7        |
| Caelo     | Campher  | 18198003           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18019603           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 18327905           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 18327909           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 12228205           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 12054124           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 12054143           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 2811Q-01221        | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13205512           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15086801           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15316806           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 15062701           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15316815           | 4        |
| Caelo     | Campher  | 16209310           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 17004307           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13108106           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 13205501           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 19009704           | 5        |
| Caelo     | Campher  | 17004308           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 14310705           | 14       |
| Caelo     | Campher  | 14310703           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13205511           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 2803020-01         | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14310709           | 6        |
| Caelo     | Campher  | 4444A150721        | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13205517           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 14310109           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 15397704           | 5        |
| Caelo     | Campher  | 15316823           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 17004301           | 21       |
| Caelo     | Campher  | 18019803           | 14       |
| Caelo     | Campher  | 12054105           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 13195314           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 13108118           | 2        |
| Caelo     | Campher  | 14G23-B04-301879   | 2        |
| Caelo     | Campher  | 15062702           | 3        |
| Caelo     | Campher  | 15316801           | 4        |
| Caelo     | Campher  | 15316812           | 1        |
| Caelo     | Campher  | 16235407           | 1        |

*fortgesetzt auf folgender Seite*



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz | Charge              | Spektren |
|-----------------------|----------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Campher  | 16235402            | 1        |
| Caelo                 | Campher  | 2015113782          | 1        |
| Caelo                 | Campher  | 14310702            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Campher  | 18019811            | 15       |
| Caesar & Loretz GmbH  | Campher  | 17288307            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Campher  | 18327901            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Campher  | 192762005           | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Campher  | 11032035            | 4        |
| Caesar & Loretz Gm... | Campher  | 18019813            | 1        |
| Caesar Loretz         | Campher  | 18327903            | 13       |
| Caesar&Loretz         | Campher  | 14310719            | 1        |
| Caesar/Noweda         | Campher  | 1032                | 1        |
| Caesar/Noweda         | Campher  | 13195328            | 1        |
| Calo/AHD              | Campher  | 15086803            | 1        |
| Camphor & Allied P... | Campher  | 16209302            | 1        |
| Cealo/ Noweda         | Campher  | 13108116            | 1        |
| EuRho                 | Campher  | 2111E-01219         | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1210030-02          | 4        |
| Euro OTC              | Campher  | 1202021             | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 113Q-01221          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 121003001           | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 130313-02           | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1309019-03          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1210030-01          | 7        |
| Euro OTC              | Campher  | 1101029-02/Ch241011 | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1210030-01          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1406029-02          | 2        |
| Euro OTC              | Campher  | 121003002           | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1202021-02          | 2        |
| Euro OTC              | Campher  | 1406029-01          | 3        |
| Euro OTC              | Campher  | 1101029-02          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1303013-02          | 11       |
| euro/ Sanacorp        | Campher  | 17050602            | 2        |
| Euro OTC              | Campher  | 821509              | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1309019-02          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 2803020-01          | 1        |
| Euro OTC              | Campher  | 1303013-01          | 5        |
| Fagron                | Campher  | 12G02-N09           | 1        |
| Fagron                | Campher  | 12D23-N03           | 1        |
| Fagron                | Campher  | 11K23-N04           | 1        |
| Fagron                | Campher  | 690442              | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13H23-B40-291888    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13H23-B40-294116    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 8082014A            | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13h23-b40-294116    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 14G23-B04-296868    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 1309019-02          | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13K28-B04-289340    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 15/18-B11-321658    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 17L01-B03           | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13H23-B04-288376    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13K28-B04-294937    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 14G23-B04-301878    | 3        |
| Fagron                | Campher  | 14G23-B04-299202    | 2        |
| Fagron                | Campher  | 27011               | 1        |
| Fagron                | Campher  | 825653              | 1        |
| Fagron                | Campher  | 14G23-B04           | 2        |
| Fagron                | Campher  | 13K28-B04           | 1        |
| Fagron                | Campher  | 13H23-B40-296252    | 1        |
| Fagron                | Campher  | 11H30-N15           | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                        | Charge           | Spektren |
|-----------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                | Campher                         | 13K28-B04        | 2        |
| Fagron                | Campher                         | 13K28_B04_294933 | 1        |
| Fagron                | Campher                         | 15097801         | 1        |
| Fagron                | Campher                         | 12B14-N09        | 1        |
| Galke                 | Campher                         | 23624            | 1        |
| Gatt-Koller           | Campher                         | 1800202          | 3        |
| Gehe                  | Campher                         | 17134702         | 5        |
| GEHE                  | Campher                         | 16235408         | 5        |
| Caelo                 | Campher                         | 14224303         | 1        |
| Caelo                 | Campher                         | 17050605/1140418 | 1        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A160817       | 8        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A150721       | 1        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A100826       | 1        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A180815       | 3        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A170224       | 4        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A150721       | 1        |
| Klenk                 | Campher                         | 444A140526       | 5        |
| L12                   | Campher                         | 18108901         | 1        |
| Caelo                 | Campher                         | 15397705         | 1        |
| Nachprüfung           | Campher                         | 1616E-01221      | 1        |
| Nachtestung-Verlän... | Campher                         | 242/17           | 1        |
| Noweda                | Campher                         | 1202021-01       | 3        |
| Caelo                 | Campher                         | 14202801         | 3        |
| Phoenix               | Campher                         | 15316811         | 8        |
| Phoenix               | Campher                         | 160209309        | 1        |
| Phoenix               | Campher                         | 3382             | 1        |
| Caelo                 | Campher                         | 12054113         | 1        |
| phönix                | Campher                         | 444a160817       | 1        |
| Phönix Gotha          | Campher                         | 206/06           | 1        |
| Caelo                 | Campher                         | 2018-05-07-AISe  | 1        |
| Post-Apotheke 22.0... | Campher                         | 11032012         | 1        |
| Sanacorp              | Campher                         | 444A130115       | 1        |
| Sanacorp              | Campher                         | 14310720         | 2        |
| Sanacorp              | Campher                         | 17004306         | 11       |
| Sanacorp              | Campher                         | 18019802         | 9        |
| Caelo                 | Campher                         | 15097802         | 2        |
| Caelo                 | Campher                         | 18108902         | 1        |
| Caelo                 | Campher                         | 18108905         | 2        |
| Vögele                | Campher                         | 2014101206       | 1        |
| Vögele                | Campher                         | 2016114336       | 1        |
| xxx                   | Campher                         | 709E-01221       | 1        |
| apomix                | Carbachol                       | 12330703         | 1        |
| Caelo                 | Cayennepfeffer, gepulvert (...) | 13205106         | 1        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614B160818       | 1        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614B120411       | 2        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 611B100628       | 1        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614B121010       | 2        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614b121024       | 1        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614a120411       | 1        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 615B130325       | 3        |
| Klenk                 | Ceylon-Zimt, feingepulvert      | 614B121024       | 4        |
| Kräuter Schulte       | China Pai Mu Tan                | 52783            | 1        |
| Caelo                 | Chinarinde, geschn.             | 10381906         | 1        |
| Caelo                 | Chinarinde, geschn.             | 15301904         | 2        |
| Caelo                 | Chinarinde, geschn.             | 14009305         | 1        |
| Klenk                 | Chinarinde, geschn.             | 601B130415       | 1        |
| Klenk                 | Chinarinde, geschn.             | 601B130415       | 1        |
| Caelo                 | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat   | 7051305          | 1        |
| Caelo                 | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat   | 13071104         | 4        |
| Caelo                 | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat   | 13403501         | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|-----------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 15147701         | 3        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 15147714         | 1        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13403506         | 15       |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13071101         | 2        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 15147706         | 5        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 10281601         | 1        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13071106         | 1        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 15147708         | 4        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 16221809         | 6        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13403501         | 3        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 9106304          | 1        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13403513         | 1        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 15147704         | 4        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 16221807         | 6        |
| Caelo           | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 16221811         | 2        |
| Dermapharm      | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 100804           | 12       |
| Dermapharm      | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 140804           | 82       |
| Dermapharm      | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 120905           | 43       |
| Dermapharm      | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 1470804          | 1        |
| Ebert-Jacobi    | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 16221804         | 2        |
| Lieber Leyh     | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 1605110096       | 1        |
| Nachprüfung     | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 2812U03423       | 1        |
| Nachprüfung     | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 13071104         | 1        |
| Noweda          | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 140804           | 2        |
| Phönix Gotha    | Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat  | 120905           | 10       |
| Fagron          | Chlorhexidindihydrochlorid     | 14A09B03         | 1        |
| Fagron          | Chlorhexidindihydrochlorid     | 14A09-B03-293425 | 1        |
| Euro OTC        | Chromhefe 0,2%                 | L1311026-01      | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 10281112         | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 10281104         | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 10281118         | 2        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13142101         | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13237907         | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 51981386         | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13237903         | 1        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721B141202      | 1        |
| Caelo           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 13237901         | 2        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721B130214      | 10       |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | B130528          | 2        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721B1130528     | 1        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 3794377          | 1        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721B081208      | 1        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721b130528      | 1        |
| Kräuter Schulte | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 3308M-02176      | 1        |
| Nachprüfung     | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 10281113         | 1        |
| Klenk           | Cimicifugawurzelstock, geschn. | 6721B130528      | 3        |
| Fagron          | Cinchocainhydrochlorid         | 12F25-N10        | 1        |
| Phönix          | Cinchocainhydrochlorid         | 13E13-N07        | 1        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 13H01-N07        | 4        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 14D09-B01-292883 | 1        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 14D09-B01        | 3        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 8D11-N04         | 1        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 13I26-N22        | 1        |
| Fagron          | Cinnarizin                     | 13I26-N22        | 1        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12A03-N03        | 1        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 11k04-n17        | 1        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12I19-N01        | 1        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12I19-N01        | 1        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12I19-N01        | 2        |
| Fagron          | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12K08-N02        | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                       | Charge           | Spektren |
|-----------------------|--------------------------------|------------------|----------|
| Fagron                | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 13W16-N01        | 1        |
| Fagron                | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12L19-N06        | 1        |
| Fagron                | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12/19-No1        | 1        |
| Fagron                | Clobetasol-17-propionat 1:1... | 12/19-N01003637  | 1        |
|                       | Cocainhydrochlorid             | 21004044019      | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 12329103         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 13259306         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 14069209         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 17003902         | 4        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 18J01-B07-353630 | 2        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 18266109         | 3        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 18256109         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 19073003         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 20003901001      | 2        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 21004044004      | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 17003909         | 1        |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 13112102         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Cocainhydrochlorid             | 182661001        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Cocainhydrochlorid             | 21004044009      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Cocainhydrochlorid             | 18266104         | 4        |
| Caesar & Loretz Gm... | Cocainhydrochlorid             | 182661           | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 12G23-N13        | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 13G03-N08        | 2        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 14H27-B03        | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 15E12-B03        | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 16B11-B05-323385 | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 17E17-B07-335110 | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 15-00638         | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 17K28-B05-343075 | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 21K30-F04        | 1        |
| Fagron                | Cocainhydrochlorid             | 18J01-B07-353629 | 1        |
| Gatt-Koller           | Cocainhydrochlorid             | 20172282         | 1        |
| Macfarlan             | Cocainhydrochlorid             | 15224802         | 2        |
| Smith/Noweda          |                                |                  |          |
| Caelo                 | Cocainhydrochlorid             | 16051402         | 1        |
| Synopharm             | Cocainhydrochlorid             | 16B11-B05        | 1        |
| Caeleo/ Kehr          | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 181879001        | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 15350703         | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 17160503         | 3        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187903         | 5        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187960         | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 181817907        | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16169805         | 3        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 14275910         | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187907         | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 15219805         | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16349708         | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187908         | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 1427910          | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 13I27-N06        | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16349704         | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 16349707         | 1        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 17L22-B03-343752 | 2        |
| Caelo                 | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 20003804007      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187906         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187902         | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 18187901         | 1        |
| Euro OTC              | Codeinphosphat-Hemihydrat      | CP04236          | 1        |
| Euro/ Sanacorp        | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 15F09-B02-315564 | 2        |
| Fagron                | Codeinphosphat-Hemihydrat      | 11/19-N10        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------------------|------------------|----------|
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 12C05-N01        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 13E21-N04        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 13C11-N10        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 1615I-01279      | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 13/27-N06        | 2        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 15B17-B99-304623 | 2        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 15F09-B02-310520 | 2        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 21D30-F01-380923 | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | B01-3612302      | 2        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 15F09-B02        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 15F09-B02-314033 | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 16E17-B05-324109 | 4        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 18D03-B01        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 5040218D         | 3        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 21D30-F01        | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | F04-3825805      | 1        |
| Fagron    | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 913I-01279       | 1        |
| Gehe      | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 15350710         | 3        |
| Merck     | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 120765           | 1        |
| Caelo     | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 16349706         | 2        |
| Caelo     | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 130715           | 1        |
| Th. Geyer | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 67038            | 1        |
| Th. Geyer | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 70533            | 22       |
| Th. Geyer | Codeinphosphat-Hemihydrat        | 67054            | 31       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1012025-01       | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1602019-02       | 5        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1608002-01       | 15       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1508032-01       | 2        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1701053-01       | 11       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 150803201        | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1707027-01       | 17       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1801038-01       | 4        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1802014-01       | 17       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1906009-02       | 2        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 170153-01        | 5        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1806003-01       | 28       |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 2001007-01       | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1906009-01       | 4        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1901050-01       | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1502021-01       | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1210051-01       | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1602019-01       | 2        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | L1403012-01      | 1        |
| Euro OTC  | Colecalciferol-Trockenkonzentrat | 1806003-02       | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136504         | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136506         | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136507         | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 1213650          | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 13360204         | 2        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 15158001         | 2        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 15158001         | 2        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 15372603         | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 16344604         | 2        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 15207601         | 1        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136501         | 2        |
| Caelo     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 12136503         | 2        |
| Galke     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 20184            | 1        |
| Galke     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 23123            | 1        |
| Klenk     | Curcumawurzelstock, geschn.      | 6741B121030      | 1        |

## D

| Lieferant        | Substanz                       | Charge            | Spektren |
|------------------|--------------------------------|-------------------|----------|
| Falcento         | D-(+)-Mannose                  | R-4638            | 1        |
| Falcento         | D-(+)-Mannose                  | R-4639            | 1        |
| Falcento         | D-(+)-Mannose                  | R4640             | 1        |
| Falcento         | D-(+)-Mannose                  | R-4641            | 1        |
| Giusto Faravelli | D-(+)-Mannose                  | 161004/1710215001 | 1        |
| Klenk            | Damianablätter, geschn.        | 12064101          | 1        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 12330402          | 7        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 12330403          | 2        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 12330401          | 5        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 12064103          | 3        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 11026607          | 2        |
| Caelo            | Damianablätter, geschn.        | 12330407          | 2        |
| Klenk            | Damianablätter, geschn.        | A130206           | 2        |
| Klenk            | Damianablätter, geschn.        | 1990A130206       | 1        |
| Noweda           | Damianablätter, geschn.        | 200151            | 1        |
| Redwood          | Damianablätter, geschn.        | 216451            | 1        |
| Euro OTC         | Desoxycholsäure                | 1305051-01        | 1        |
| Fagron           | Desoxycholsäure                | 13J21-N14         | 1        |
| Gehe             | Desoxycholsäure                | 2012060253        | 1        |
| GEHE 21.10.2014  | Desoxycholsäure                | 13F13-N06         | 1        |
| Fagron           | Dexamethason 1:10 Verreibun... | 12K06-N09         | 1        |
| Fagron           | Dexamethason 1:10 Verreibun... | 11g08-n02         | 1        |
| Fagron           | Dexamethason 1:10 Verreibun... | 12e30-n16         | 2        |
| Fagron           | Dexamethason 1:10 Verreibun... | 12C20-N03         | 4        |
| Fagron           | Dexamethason 1:10 Verreibun... | 12L19-N06         | 1        |
| Caelo            | Dexamfetaminsulfat             | C9H13N14          | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 11F29-N01         | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 17B09-B02-339690  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 20D10-F02-370502  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 22A18-F01-383285  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 17B09-B02-339689  | 4        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | B50-3632406       | 2        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | F02-3705003       | 2        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | F01-3764108       | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 15H06-B04-313861  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 19D12-B50-363247  | 6        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 20D10-F02-370503  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 20D10-F02_370503  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 20D10-F02         | 2        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 16F09-B02-328352  | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 17B019-B02-339689 | 1        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 17B09-B02         | 2        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 19D12-B50         | 2        |
| Fagron           | Dexamfetaminsulfat             | 19D12-B50-363246  | 3        |
| Fargon/ Phönix   | Dexamfetaminsulfat             | F000876           | 1        |
| Fargon/Gehe      | Dexamfetaminsulfat             | 15H06-B04         | 1        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 12142503          | 2        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 12142508          | 2        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 13267603          | 1        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 13267604          | 2        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 13267608          | 1        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 15295903          | 2        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 16106202          | 5        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 15F18-B07-322054  | 1        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 18115205          | 2        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 15295905          | 4        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 15295907          | 1        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 16106203          | 4        |
| Caelo            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat]   | 17097508          | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                     | Charge           | Spektren |
|----------------------|------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 18115202         | 3        |
| Caelo                | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 19D15-B02-363307 | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 20003430006      | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 12G05-N01        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 13H19-N08        | 3        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 14D08-B06        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 14K26-B04        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 14K26-B04-317257 | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 15F18-B07        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 15F18-B07-323388 | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 15F18B07         | 2        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 16I27-B03-332122 | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 16-00326         | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 16I27-B03        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 17G04-B02-342861 | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 17G04-B02        | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 14K26-B04-310974 | 1        |
| Fagron               | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | B02-3683109      | 1        |
| Caelo                | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 17097502         | 2        |
| Th. Geyer            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 70729            | 4        |
| Hedinger             | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 70162            | 4        |
| Th. Geyer            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 59819            | 1        |
| Th. Geyer            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 67052            | 10       |
| Th. Geyer            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 20170808-03065   | 1        |
| Th. Geyer            | Dihydrocodein[(R,R)-tartrat] | 67035            | 2        |
| Akazie               | Dillfrüchte                  | 20.09.2015       | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12289901         | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12038302         | 2        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342901         | 2        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342904         | 7        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342903         | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342908         | 2        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12038304         | 4        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 9189003          | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 16040406         | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342906         | 2        |
| Galke                | Dillfrüchte                  | 22422            | 4        |
| Hepart AG            | Dillfrüchte                  | L30057kba        | 1        |
| Klenk                | Dillfrüchte                  | 2680A-120312     | 1        |
| Klenk                | Dillfrüchte                  | 2680A120312      | 8        |
| Klenk                | Dillfrüchte                  | A120312          | 1        |
| Klenk                | Dillfrüchte                  | 2680A121211      | 3        |
| Klenk                | Dillfrüchte                  | 2680a120312      | 1        |
| Kräuter Schulte      | Dillfrüchte                  | 6363             | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 16348702         | 2        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 16348707         | 1        |
| Caelo                | Dillfrüchte                  | 12342909         | 5        |
| Wolf                 | Dillfrüchte                  | E-501            | 1        |
| Wolf                 | Dillfrüchte                  | L30057           | 5        |
| Wolf                 | Dillfrüchte                  | 23622            | 6        |
| Bombastus            | Dillspitzen, geschn.         | 50836505         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 11295109         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 13007601         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 13007605         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 15178603         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 13007602         | 1        |
| Caelo                | Dillspitzen, geschn.         | 13007608         | 1        |
| Klenk                | Dillspitzen, geschn.         | 3531B110726      | 1        |
| Dr. Behr             | Dimercaptobernsteinsäure     | WE14020002       | 1        |
| Klenk                | Diptamwurzel, geschn.        | 6271B140708      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge         | Spektren |
|-----------|----------------------|----------------|----------|
| Caelo     | Dostenkraut          | 12360904       | 1        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 11340705       | 1        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 11340708       | 1        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 11340709       | 1        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 12360901       | 6        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 11340703       | 2        |
| Caelo     | Dostenkraut          | 12360902       | 3        |
| Klenk     | Dostenkraut          | 4221A120315    | 2        |
| Falcento  | D-Ribose             | 201206712      | 2        |
| Falcento  | D-Ribose             | 201209702      | 1        |
| Falcento  | D-Ribose             | JXCZSJ14-D-010 | 1        |
| Unisan    | D-Ribose             | JXCZSJ13D-013  | 2        |
| Fagron    | Drofeninhydrochlorid | 12D04-N03      | 1        |
| Fagron    | Drofeninhydrochlorid | 11J24-N01      | 1        |

**E**

| Lieferant      | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|----------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo          | Eberraute, geschn.             | 2091305             | 1        |
| Klenk          | Eberraute, geschn.             | 21081301            | 1        |
| Klenk          | Eberraute, geschn.             | 26011403            | 1        |
| Nachprüfung    | Eberraute, geschn.             | 3451A070919         | 1        |
| Noweda         | Eberraute, geschn.             | 3451A120312         | 19       |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 23071203            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 12144804            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 13130303            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 13033501            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 25111306            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 14347401            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 13130301            | 6        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 13130304            | 1        |
| Caelo          | Eberwurzel                     | 12232803            | 1        |
| Hepart AG      | Eberwurzel                     | B120726             | 1        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | 12097301            | 1        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | B110831             | 1        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | 6194b110831         | 1        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | 6194B110831         | 1        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | 6191B120726         | 3        |
| Klenk          | Eberwurzel                     | 69191B120726        | 1        |
| Nachprüfung    | Eberwurzel                     | 2812U02133          | 1        |
| Noweda         | Eberwurzel                     | 12163702            | 1        |
| Caelo          | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 13386908            | 1        |
| Caelo          | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 12343102            | 1        |
| Caelo          | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 12343103-3466312121 | 1        |
| Klenk          | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 1781B110706         | 1        |
| Kenk / Phoenix | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 1781B110826         | 1        |
| Sanacorp       | Echtes Goldrutenkraut, geschn. | 12343103            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 10375707            | 2        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 24101201            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 11265102            | 9        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 7011301             | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 2401311647          | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 22041303            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 11265104            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 14019202            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 15029906            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 11265103            | 5        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 10375702            | 1        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 12369002            | 3        |
| Caelo          | Echtes Labkraut, geschn.       | 12369006            | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                 | Charge           | Spektren |
|------------------------------|--------------------------|------------------|----------|
| Caelo                        | Echtes Labkraut, geschn. | 12369007         | 3        |
| Caesar&lorenz,Phoenix        | Echtes Labkraut, geschn. | 14019206         | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix        | Echtes Labkraut, geschn. | 14019215         | 1        |
| Fagron                       | Echtes Labkraut, geschn. | 12369004         | 2        |
| Galke                        | Echtes Labkraut, geschn. | 21942            | 2        |
| Caelo                        | Echtes Labkraut, geschn. | 12369001         | 3        |
| Klenk                        | Echtes Labkraut, geschn. | 3921B12030       | 1        |
| Klenk                        | Echtes Labkraut, geschn. | 3921C130226      | 1        |
| Caelo                        | Echtes Labkraut, geschn. | 11265106         | 3        |
| Sanacorp                     | Echtes Labkraut, geschn. | 11265109         | 1        |
| Sanacorp                     | Echtes Labkraut, geschn. | 12369003         | 8        |
| Caelo                        | Econazolnitrat           | ECN140301        | 1        |
| Fagron                       | Econazolnitrat           | 11K07-N03        | 1        |
| Fagron                       | Econazolnitrat           | 13D22-N06        | 1        |
| Fagron                       | Econazolnitrat           | 11F09-N16        | 1        |
| Fagron                       | Econazolnitrat           | 12F18-N05        | 1        |
| Fagron                       | Econazolnitrat           | 14G22-B07-306926 | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 23121303         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 23121305         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 8061205          | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 11101205         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 15101203         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 20111211         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 4011301          | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 11229505         | 5        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 2031301          | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 12225603         | 2        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 11041303         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 12225602         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 27111301         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 10011401         | 1        |
| Caesar & Lorenz/ Nowe-<br>da | Efeublätter, geschn.     | 12225606         | 5        |
| Gehe                         | Efeublätter, geschn.     | 2061B080402      | 1        |
| Klenk                        | Efeublätter, geschn.     | B130118          | 1        |
| Phönix                       | Efeublätter, geschn.     | 11101102         | 1        |
| Caelo                        | Efeublätter, geschn.     | 12225605         | 5        |
| A.H. 27.05.13 ek:<br>6,75EUR | Ehrenpreiskraut, geschn. | 274239           | 1        |
| Anzag ek: 4,88EUR<br>26...   | Ehrenpreiskraut, geschn. | 4661C120321      | 10       |
| Aurica/Phönix                | Ehrenpreiskraut, geschn. | 520708362        | 1        |
| Bahnhof-Apotheke             | Ehrenpreiskraut, geschn. | 4-121002         | 1        |
| Bombastus                    | Ehrenpreiskraut, geschn. | 274238           | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 12162503         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 11265503         | 5        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 11265502         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 4661c111011      | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 3051306          | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 12162504         | 13       |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 11061305         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 28061303         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 3091305          | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 13166701         | 3        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 14111303         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 20111303         | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 1216504          | 1        |
| Caelo                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 12162505         | 2        |
| Finze                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 4661B080915      | 1        |
| Klenk                        | Ehrenpreiskraut, geschn. | 4661A090318      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                  | Charge               | Spektren |
|------------------------|---------------------------|----------------------|----------|
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661B110916          | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C120802          | 13       |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C130226          | 27       |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | C120321              | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | C130226              | 5        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C13026           | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C131104          | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C111011          | 13       |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661B101011          | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C130226-32743106 | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661c130226-34343111 | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C2004            | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661C-111011         | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661B110121          | 2        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 6661C130226          | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661c120802          | 1        |
| Klenk                  | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 4661c120321          | 1        |
| Phönix                 | Ehrenpreiskraut, geschn.  | 13089201             | 4        |
| Caelo                  | Eibischblätter, geschn.   | 12328202             | 3        |
| Caelo                  | Eibischblätter, geschn.   | 12328206             | 3        |
| Caelo                  | Eibischblätter, geschn.   | 13199604             | 4        |
| Caelo                  | Eibischblätter, geschn.   | 12328207             | 2        |
| Bombastus              | Eibischwurzel, geschält   | 273458               | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 26091201             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 11101907             | 7        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 11101804             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071A130116          | 10       |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 12147311             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 12147311             | 7        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 13057103             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 12368906             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 15104503             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 11101905             | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, geschält   | 11101804             | 1        |
| Gehe                   | Eibischwurzel, geschält   | 6071A120306          | 2        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071A130612          | 4        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6074B100416          | 1        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071A120314          | 10       |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071A-130408         | 1        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | A130408              | 3        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071A-120314         | 1        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 130116               | 1        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071a130408          | 1        |
| Klenk                  | Eibischwurzel, geschält   | 6071B091207          | 1        |
| Phönix                 | Eibischwurzel, geschält   | 6071a120314          | 1        |
| Phönix                 | Eibischwurzel, geschält   | 2090413              | 1        |
| Phönix                 | Eibischwurzel, geschält   | 6071A130408          | 14       |
| Bombastus              | Eibischwurzel, ungeschält | 270467               | 1        |
| Bombastus              | Eibischwurzel, ungeschält | 276741               | 1        |
| Caelo                  | Eibischwurzel, ungeschält | 270114               | 1        |
| Caelo                  | Eichenrinde, gepulvert    | 10261513             | 1        |
| Anzag 26.10.12 2.36EUR | Eichenrinde, geschn.      | 10348616             | 6        |
| Caelo                  | Eichenrinde, geschn.      | 11351202             | 5        |
| Bahnhof-Apotheke       | Eichenrinde, geschn.      | 17-121106            | 1        |
| Berkel AHK             | Eichenrinde, geschn.      | 13360310             | 1        |
| Bombastus              | Eichenrinde, geschn.      | 272704               | 1        |
| Bombastus              | Eichenrinde, geschn.      | 265717               | 1        |
| Bombastus              | Eichenrinde, geschn.      | 274392               | 1        |
| Bombastus              | Eichenrinde, geschn.      | 274611               | 1        |
| Bombastus              | Eichenrinde, geschn.      | 279525               | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------------|---------------------|----------|
| Bombastus | Eichenrinde, geschn. | 229090              | 1        |
| Bombastus | Eichenrinde, geschn. | 286297              | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314908            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10348612            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 22081204            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10348615            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 7021302             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 19032013            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 3041301             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 11351201            | 3        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 11351203            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10238612            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 16081305            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 26081302            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 5091302             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 14111316            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 161212              | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 41109-4-P           | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 11351210            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 123test             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360301            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 1081401             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 280814A             | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360304            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360311            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360309            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10061504            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 14277004            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 14277004            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146104            | 4        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146103            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146105            | 4        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146110            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146110            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314904            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314904            | 4        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314906            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314912            | 3        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 501919              | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 18014702            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 19133902            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 18014701            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314903            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146109            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10348613            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 11351210            | 8        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 11351207-3384310110 | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360305            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360308            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 14277004            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146105            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314910            | 6        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360306            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 13360312            | 5        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146101            | 2        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15146102            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 10348605            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 16305701            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314901            | 1        |
| Caelo     | Eichenrinde, geschn. | 15314911            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|--------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 12221102    | 1        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 9357419     | 2        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 12221101    | 9        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 13360303    | 1        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 13360306    | 1        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 15314905    | 3        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 12221104    | 2        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 11351205    | 3        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 11351208    | 3        |
| Euro OTC           | Eichenrinde, geschn.     |             | 1        |
| Galke              | Eichenrinde, geschn.     | 17824       | 2        |
| GEHE 10.03.2014    | Eichenrinde, geschn.     | 761A11816   | 1        |
| Gutenberg-Apotheke | Eichenrinde, geschn.     | 11351206    | 13       |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 11351209    | 10       |
| Klenk              | Eichenrinde, geschn.     | C-280513-2  | 1        |
| Klenk              | Eichenrinde, geschn.     | 761A110816  | 1        |
| Klenk              | Eichenrinde, geschn.     | 761A090420  | 1        |
| Klenk              | Eichenrinde, geschn.     | 761A110816  | 10       |
| Noweda             | Eichenrinde, geschn.     | 10348617    | 8        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 11351207    | 11       |
| Klenk              | Eichenrinde, geschn.     | 761A110816  | 1        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 12221105    | 2        |
| Caelo              | Eichenrinde, geschn.     | 13360302    | 6        |
| Phönix             | Eichenrinde, geschn.     | 10348609    | 2        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 12175908    | 1        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 1512210007  | 1        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 10354412    | 1        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 12175906    | 1        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 10354404    | 1        |
| Caelo              | Eisen(III)-sulfat-Hydrat | 10354415    | 1        |
| an                 | Eisenkraut, geschn.      | 12383007    | 1        |
| Aurica             | Eisenkraut, geschn.      | 521305668   | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 11031106    | 5        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 11031108    | 5        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 11031103    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 11031110    | 6        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 19111205    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12187601    | 15       |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12178601    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12188203    | 6        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 4651b120611 | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 13151001    | 18       |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12383002    | 2        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 61111301    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12383005    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 13351401    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 15012405    | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 11031105    | 2        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 12188202    | 14       |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 2x12188202  | 1        |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 13151003    | 5        |
| Gehe               | Eisenkraut, geschn.      | 4651B110310 | 2        |
| Klenk              | Eisenkraut, geschn.      | 4651A070828 | 3        |
| Klenk              | Eisenkraut, geschn.      | 4654B120611 | 1        |
| Klenk              | Eisenkraut, geschn.      | A130923     | 1        |
| Klenk              | Eisenkraut, geschn.      | 4651B130611 | 2        |
| Klenk              | Eisenkraut, geschn.      | 4651B120611 | 17       |
| Caelo              | Eisenkraut, geschn.      | 110031110   | 1        |
| -                  | Enzianwurzel, gepulvert  | 130063      | 1        |
| Caelo              | Enzianwurzel, gepulvert  | 15011403    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge           | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
| Caelo                   | Enzianwurzel, gepulvert | 14215601         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, gepulvert | 12007106         | 1        |
| an                      | Enzianwurzel, geschn.   | 6311b130305      | 1        |
| Anzag EK7,91 08.08.12   | Enzianwurzel, geschn.   | 10263407         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 10263404         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 10263411         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 30011301         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 19071304         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | Int.Ch:313091    | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 12244608         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 6311B130305      | 2        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 13156102         | 1        |
| Caelo                   | Enzianwurzel, geschn.   | 12244607         | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Enzianwurzel, geschn.   | 12244603         | 2        |
| Galke                   | Enzianwurzel, geschn.   | 19192            | 2        |
| Klenk                   | Enzianwurzel, geschn.   | 6311B130205      | 2        |
| Klenk                   | Enzianwurzel, geschn.   | 6311B140704      | 1        |
| Klenk                   | Enzianwurzel, geschn.   | 6311A120723      | 3        |
| Klenk                   | Enzianwurzel, geschn.   | 6311a120723      | 2        |
| Klenk                   | Enzianwurzel, geschn.   | 1911E-02142      | 1        |
| kräuter schulte         | Enzianwurzel, geschn.   | 52348            | 1        |
| Phoenix                 | Enzianwurzel, geschn.   | 6311B120104      | 1        |
| Phönix                  | Enzianwurzel, geschn.   | 269197           | 2        |
| Phönix                  | Enzianwurzel, geschn.   | 6311B120315      | 8        |
| Richter                 | Enzianwurzel, geschn.   | P200907          | 1        |
| Caelo                   | Erdbeerblätter, geschn. | 11117909         | 1        |
| Caelo                   | Erdbeerblätter, geschn. | 5122013c         | 1        |
| Klenk                   | Erdbeerblätter, geschn. | 2031B110224      | 2        |
| Klenk                   | Erdbeerblätter, geschn. | B120925          | 1        |
| Klenk                   | Erdbeerblätter, geschn. | A130430          | 1        |
| Klenk                   | Erdbeerblätter, geschn. | 2031A130430      | 2        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 11101406         | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 11101410         | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 11101411         | 3        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 11101413         | 3        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 31081201         | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 7111201          | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 13202902         | 11       |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 13202905         | 2        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 12103408         | 5        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 12103405         | 7        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 11101408         | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 12103404         | 2        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 12103407         | 6        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 1320902          | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 72878477         | 1        |
| Caelo                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 8312901          | 1        |
| Gehe                    | Erdrauchkraut, geschn.  | 12103402         | 2        |
| Kenk / Phoenix          | Erdrauchkraut, geschn.  | 3881B111013      | 2        |
| Klenk                   | Erdrauchkraut, geschn.  | B120410          | 1        |
| Klenk                   | Erdrauchkraut, geschn.  | 3881B100127      | 1        |
| apomix                  | Ergotamintartrat        | 15L01-B02        | 1        |
| Fagron                  | Ergotamintartrat        | 15B16-B05-308417 | 1        |
| Fagron                  | Ergotamintartrat        | 15L01-B02-341852 | 1        |
| Fagron                  | Ergotamintartrat        | 18D05-B01-358419 | 2        |
| Fagron                  | Ergotamintartrat        | 18D05-B01-36779  | 1        |
| Caelo                   | Eschenblätter, geschn.  | 12225504         | 1        |
| Caelo                   | Eschenblätter, geschn.  | 12225502         | 1        |
| Caelo                   | Eschenblätter, geschn.  | 12225505         | 2        |
| Klenk                   | Eschenblätter, geschn.  | 5111A-01491      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                       | Charge               | Spektren |
|--------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| Fagron       | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 14H27-B04-299502     | 6        |
| Lab.Offichem | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1604034.0527         | 1        |
| Lab.Offichem | Ethylhydrogenfumarat-Magnesium | 1805051.0527         | 1        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 12225203             | 3        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 2011B120419          | 6        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 9346811              | 1        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 12225202             | 1        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 122250204            | 1        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 12225206             | 1        |
| Caelo        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 11307708             | 2        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | B120419              | 1        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | B130306              | 2        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 2011B130306          | 4        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 2011b130306          | 1        |
| Klenk        | Eucalyptusblätter, geschn.     | 2011B130306-35294110 | 1        |
| VDL          | Eucalyptusblätter, geschn.     | 2011B110801          | 4        |

**F**

| Lieferant             | Substanz               | Charge           | Spektren |
|-----------------------|------------------------|------------------|----------|
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 268407           | 1        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 270733           | 1        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 273926           | 1        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 275998           | 2        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 281284           | 2        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 278599           | 3        |
| Bombastus             | Faulbaumrinde, geschn. | 238812           | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 11254001         | 2        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 11340801         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12185901         | 10       |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 10061301         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186006         | 8        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 13203008         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 6011402          | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 14163102         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | eztetdt          | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186001         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186003         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186005         | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 1286003          | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186002         | 16       |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 121860006        | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix | Faulbaumrinde, geschn. | 14163104         | 1        |
| Finze                 | Faulbaumrinde, geschn. | 249091           | 1        |
| Gehe                  | Faulbaumrinde, geschn. | 11254003         | 2        |
| Gehe                  | Faulbaumrinde, geschn. | 11254004         | 4        |
| Gehe                  | Faulbaumrinde, geschn. | 11254006         | 4        |
| Klenk                 | Faulbaumrinde, geschn. | 661B110412       | 4        |
| Klenk                 | Faulbaumrinde, geschn. | 6621B110412      | 1        |
| Klenk                 | Faulbaumrinde, geschn. | 661B130306       | 1        |
| Klenk                 | Faulbaumrinde, geschn. | 661B-090903      | 1        |
| Klenk                 | Faulbaumrinde, geschn. | 661B-110412      | 1        |
| Caelo                 | Faulbaumrinde, geschn. | 12186004         | 11       |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 17L14-B04-525660 | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 20100911-1       | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 10H20-N02        | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 16E26-B01-525231 | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 18B12-B06        | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 16J06-B03-525432 | 1        |
| Fagron                | Fentanylcitrat         | 18L27-B03-525914 | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz       | Charge           | Spektren |
|------------------|----------------|------------------|----------|
| Fagron           | Fentanylcitrat | 14Jo3-B06-525002 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 14J03-B06-525002 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 19D09-B04-525979 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 18L27-B03-525913 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 19E27-K04        | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 19K21-F02-526085 | 2        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 19K21-F025       | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 20E20-F12        | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 17L14-B04-525639 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 16E26-B01-525232 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 20E20-F12-526324 | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 20E28-K01        | 1        |
| Fagron           | Fentanylcitrat | 19-00252         | 1        |
| Fagron/Gehe      | Fentanylcitrat | 21A19-K01        | 1        |
| Audor Pharma     | Flohsamen      | 15190313         | 2        |
| Bahnhof-Apotheke | Flohsamen      | 3-121005         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 10291205         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12140301         | 7        |
| Caelo            | Flohsamen      | 10291206         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12185504         | 10       |
| Caelo            | Flohsamen      | 10291204         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12185509         | 5        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12185508         | 4        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12276510         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13305904         | 2        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13305903         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13305906         | 2        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13305910         | 4        |
| Caelo            | Flohsamen      | 10061503         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 15190304         | 3        |
| Caelo            | Flohsamen      | 10291207         | 6        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13234310         | 3        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12185503         | 3        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13234309         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 7380a120911      | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 11185811         | 4        |
| Caelo            | Flohsamen      | 15190303         | 4        |
| Caelo            | Flohsamen      | 11185803         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 13305907         | 5        |
| Caelo            | Flohsamen      | 15190306         | 2        |
| Caelo            | Flohsamen      | 15321007         | 1        |
| Caelo            | Flohsamen      | 12185502         | 1        |
| Caesar/Noweda    | Flohsamen      | 11185817         | 3        |
| Caesar/Noweda    | Flohsamen      | 12276501         | 3        |
| Galke            | Flohsamen      | 20968            | 2        |
| Galke            | Flohsamen      | 22989            | 7        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A150520      | 7        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7560a120330      | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | A120911          | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | A120109          | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | A130128          | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7560A130418      | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A150929      | 4        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A161018      | 2        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A110317      | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A111018      | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A130128      | 6        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380A120109      | 24       |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380a111018      | 1        |
| Klenk            | Flohsamen      | 7380a120109      | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                   | Charge              | Spektren |
|----------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| Klenk                | Flohsamen                  | 7380A120911         | 16       |
| Klenk                | Flohsamen                  | 7560A140203         | 1        |
| Alfred Galke         | Frauenmantelkraut, geschn. | 20921               | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141105            | 3        |
| Anzag ek: 6,39 11... | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182806            | 6        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 279070              | 5        |
| Bahnhof-Apotheke     | Frauenmantelkraut, geschn. | 17-121107           | 1        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 272021              | 5        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 276173              | 3        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 278889              | 1        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 282032              | 2        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 14066007            | 1        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 521203995           | 1        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 266404              | 1        |
| Bombastus            | Frauenmantelkraut, geschn. | 231013B             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1100912             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11002906            | 5        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182801            | 3        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182804            | 3        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1406211616          | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182807            | 2        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 21081203            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182805            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11063605            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182808            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153301            | 3        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 8121201             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153303            | 7        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153305            | 25       |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153307            | 3        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 12342901            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 5041301             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 125306              | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | H-040513-2          | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141103            | 36       |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 2081304             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | intch:318080        | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 3613M01616          | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13091304            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141106            | 8        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 9011405             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 27011401            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 14066002            | 2        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 14066008            | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 15147002            | 2        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1118206             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1213309             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1215305             | 2        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 131411002           | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141102            | 6        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 5013I1616           | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141101            | 7        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 1215309             | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141103-3382319003 | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141103-3400310161 | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141103-3456311103 | 1        |
| Caelo                | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141106-3545412081 | 1        |
| Galke                | Frauenmantelkraut, geschn. | 21141               | 1        |
| Galke                | Frauenmantelkraut, geschn. | 22291               | 1        |
| Galke                | Frauenmantelkraut, geschn. | 19835               | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|----------------|----------------------------|-------------|----------|
| Gehe           | Frauenmantelkraut, geschn. | 1341102     | 1        |
| Klenk          | Frauenmantelkraut, geschn. | 3501C121105 | 4        |
| Hepart AG      | Frauenmantelkraut, geschn. | 21963       | 3        |
| Hepart AG      | Frauenmantelkraut, geschn. | B-698kbA    | 1        |
| Ichtyol/Phönix | Frauenmantelkraut, geschn. | 13141107    | 3        |
| Klenk          | Frauenmantelkraut, geschn. | 3501B100428 | 1        |
| Klenk          | Frauenmantelkraut, geschn. | 3501B090417 | 1        |
| Klenk          | Frauenmantelkraut, geschn. | 3501A110301 | 3        |
| Noweda         | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153302    | 13       |
| Caelo          | Frauenmantelkraut, geschn. | 14066003    | 1        |
| Sanacorp       | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153309    | 14       |
| Caelo          | Frauenmantelkraut, geschn. | 12153306    | 5        |
| Fagron         | Frauenmantelkraut, geschn. | 11182802    | 1        |
| Wolf           | Frauenmantelkraut, geschn. | E-822       | 1        |
| Wolf           | Frauenmantelkraut, geschn. | B-698       | 2        |
| Wolf           | Frauenmantelkraut, geschn. | 23187       | 4        |
| Wolf           | Frauenmantelkraut, geschn. | p931        | 1        |
| Fagron         | Fuchsin                    | 12A03-N06   | 1        |
| Fagron         | Fuchsin                    | 12F28-N02   | 1        |
| Fagron         | Fuchsin                    | 12G18-N01   | 1        |
| Fagron         | Fuchsin                    | 13H23-M04   | 2        |
| Fagron         | Fuchsin                    | 13A30-N05   | 1        |

## G

| Lieferant      | Substanz                  | Charge      | Spektren |
|----------------|---------------------------|-------------|----------|
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 12330305    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 11375904    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 12330306    | 2        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 15128008    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 16196901    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 4056371     | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 94614429    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 16196904    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 12125004    | 2        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 1215004     | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 12330303    | 1        |
| Caelo          | Galgantwurzelstock        | 15045701    | 1        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 11103201    | 2        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 11068308    | 1        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 1210a120215 | 2        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 12133703    | 1        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 12133704    | 1        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 12133705    | 1        |
| Caelo          | Gänseblümchen             | 11103203    | 2        |
| Hepart AG      | Gänseblümchen             | A130307     | 1        |
| Kenk / Phoenix | Gänseblümchen             | 1210A130307 | 4        |
| Klenk          | Gänseblümchen             | A130705     | 1        |
| Klenk          | Gänseblümchen             | 1210A110223 | 1        |
| Klenk          | Gänseblümchen             | 1210A120215 | 4        |
| Klenk          | Gänseblümchen             | 1210a071301 | 1        |
| -              | Gänsefingerkraut, geschn. | 711M-01619  | 1        |
| -              | Gänsefingerkraut, geschn. | 130849      | 1        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 20081202    | 1        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 8111204     | 1        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 11016407    | 1        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 11328109    | 13       |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 11328110    | 1        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 11328105    | 7        |
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn. | 11328112    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------|------------------------------|-------------|----------|
| Caelo          | Gänsefingerkraut, geschn.    | 11016404    | 1        |
| Galke          | Gänsefingerkraut, geschn.    | 12891       | 2        |
| Gehe           | Gänsefingerkraut, geschn.    | 11328101    | 1        |
| Klenk          | Gänsefingerkraut, geschn.    | 3551A110913 | 1        |
| Klenk          | Gänsefingerkraut, geschn.    | H-280513-3  | 1        |
| Klenk          | Gänsefingerkraut, geschn.    | A110913     | 2        |
| Klenk          | Gänsefingerkraut, geschn.    | 3551A130903 | 1        |
| Phönix         | Gänsefingerkraut, geschn.    | 11328107    | 7        |
| Klenk          | Gänsefingerkraut, geschn.    | 11328103    | 4        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 11307903    | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 11175104    | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 11307901    | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12017907    | 3        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12017914    | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12017913    | 2        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12343303    | 6        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12343302    | 4        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 5122013e    | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12343305    | 3        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12343308    | 1        |
| Galke          | Geißrautenkraut, geschn.     | 8378        | 2        |
| Klenk          | Geißrautenkraut, geschn.     | 3901C110905 | 1        |
| Klenk          | Geißrautenkraut, geschn.     | 3901B140801 | 1        |
| Caelo          | Geißrautenkraut, geschn.     | 12017912    | 1        |
| Sanacorp       | Geißrautenkraut, geschn.     | 12017911    | 1        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 288629      | 1        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 262792      | 1        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 277130      | 1        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 282221      | 2        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 28221       | 1        |
| Bombastus      | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 284242      | 2        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 25041313    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 12319201    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 13262907    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 14309503    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 15120202    | 3        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 16094101    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 14017706    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 11182903    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 17042002    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 12319206    | 2        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 17042003    | 1        |
| Caelo          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 12319206    | 2        |
| Galke          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 15540       | 1        |
| Galke          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 15540       | 1        |
| Klenk          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 6731B160426 | 1        |
| Kenk / Phoenix | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 6731B130117 | 1        |
| Klenk          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | B130117     | 1        |
| Klenk          | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 6731B150630 | 1        |
| Noweda         | Gelbwurz, javanisch, geschn. | 6731B180412 | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 11265902    | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 11265903    | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 12157202    | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | M-220413-2  | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 12157207    | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 12157208    | 1        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 10213213    | 2        |
| Caelo          | Getrocknetes Magnesiumsulfat | 11265908    | 2        |
| Caelo          | Gewürznelken                 | 5398872     | 1        |
| Caelo          | Gewürznelken                 | 12095802    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                         | Charge      | Spektren |
|-----------------------|----------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 11233305    | 1        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 12095807    | 5        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 12095806    | 2        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 12266505    | 1        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 13371309    | 1        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 16207802    | 1        |
| Caelo                 | Gewürznelken                     | 14057602    | 1        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A110608 | 5        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A100617 | 2        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A101223 | 1        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | A120328     | 1        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A120328 | 6        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A130903 | 3        |
| Klenk                 | Gewürznelken                     | 1260A150304 | 2        |
| Caelo                 | Gewürznelken, gepulvert (Gewürz) | 14180001    | 1        |
| Caelo                 | Gewürznelken, gepulvert (Gewürz) | 12355303    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 12151709    | 2        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 15077407    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 13340907    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 13340904    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 13340906    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 12373604    | 1        |
| Caelo                 | Ginkgoblätter, geschn.           | 15077410    | 1        |
| Nachprüfung           | Ginkgoblätter, geschn.           | 2461A100429 | 11       |
| Bombastus             | Ginsengwurzel                    | 13150903    | 1        |
| Caelo                 | Ginsengwurzel                    | 13341001    | 1        |
| Caelo                 | Ginsengwurzel                    | 12080218    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 12343103    | 17       |
| Anzag 17.04.13 ek:... | Goldrutenkraut, geschn.          | 4521A110816 | 2        |
| Aurica                | Goldrutenkraut, geschn.          | 521201267   | 1        |
| Aurica                | Goldrutenkraut, geschn.          | 224133      | 1        |
| Bomba/AHD             | Goldrutenkraut, geschn.          | 279526      | 1        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 261756      | 1        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 271459      | 1        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 270047      | 2        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 271460      | 1        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 278697      | 2        |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.          | 209974      | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 314050-1-p  | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 11207010    | 3        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 15061203    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 265283      | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 11280301    | 4        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 17091203    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 11280308    | 9        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 20111209    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 112080308   | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 12319002    | 2        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 28051302    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 6081302     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 12343104    | 5        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 4091302     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 12343102    | 3        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 14112012    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 27121302    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 4021405     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 12343109    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 13386903    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 13386901    | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.          | 14018404    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                  | Charge       | Spektren |
|-----------------------|---------------------------|--------------|----------|
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 2656153      | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12343105     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 11280309     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12336801     | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12319007     | 21       |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12319006     | 3        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12319004     | 10       |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 4113A-01684  | 1        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 11280310     | 6        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12343106     | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Goldrutenkraut, geschn.   | 11207014     | 3        |
| Galke                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 21079        | 2        |
| Gehe                  | Goldrutenkraut, geschn.   | 11207011     | 1        |
| Gehe                  | Goldrutenkraut, geschn.   | 11280311     | 2        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12343101     | 3        |
| Klenk                 | Goldrutenkraut, geschn.   | A110209      | 1        |
| Klenk                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 4521A-110816 | 1        |
| Klenk                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 4521A100414  | 1        |
| Klenk                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 4521A110209  | 4        |
| Noweda                | Goldrutenkraut, geschn.   | 11280306     | 3        |
| Caelo                 | Goldrutenkraut, geschn.   | 12319003     | 22       |
| Bombastus             | Goldrutenkraut, geschn.   | 274290       | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 11352001     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 4011M-01778  | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 11352008     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 8041401      | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 16136708     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 10353102     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 11352010     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 14008203     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 16136710     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 16136706     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 16136705     | 1        |
| Caelo                 | Guajakholz, geschn.       | 11352012     | 1        |
| sana 09.12.14 3,75    | Guajakholz, geschn.       | 13343802     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11052315     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11052314     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374611     | 2        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374615     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374606     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374602     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374609     | 1        |
| Caelo                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 11052318     | 2        |
| Gutenberg-Apotheke    | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374610     | 3        |
| Klenk                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 3991B110304  | 1        |
| Klenk                 | Gundelrebenkraut, geschn. | 3991B130502  | 2        |
| Phönix                | Gundelrebenkraut, geschn. | 11374608     | 1        |
| Richter               | Gundelrebenkraut, geschn. | s99/09       | 1        |

## H

| Lieferant | Substanz            | Charge    | Spektren |
|-----------|---------------------|-----------|----------|
| Caelo     | Haferstroh, geschn. | 11280008  | 2        |
| Caelo     | Haferstroh, geschn. | 11280014  | 1        |
| Caelo     | Haferstroh, geschn. | 11280012  | 2        |
| Caelo     | Haferstroh, geschn. | 11280015  | 3        |
| Caelo     | Haferstroh, geschn. | 11280017  | 2        |
| Noweda    | Haferstroh, geschn. | 11280003  | 1        |
| Aurica    | Hagebutten          | 521201801 | 1        |
| Caelo     | Hagebutten          | 307211542 | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Hagebutten                 | 16111201         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 19111204         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064207         | 2        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 1512211542       | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064210         | 3        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 2103311542       | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064209         | 4        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12029011         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064213         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13048703         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13048704         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13048704         | 3        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12029008         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064210         | 2        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064212         | 3        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064201         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064209         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064213         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13048703         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064202         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064207         | 3        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13048701         | 2        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 114Q-01542       | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 13097405         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064212         | 2        |
| Klenk     | Hagebutten                 | B111019          | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | A120719          | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | B130523          | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | A120904          | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | 2841B081210      | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | 2841B111019      | 3        |
| Klenk     | Hagebutten                 | 3613M-01542      | 1        |
| Klenk     | Hagebutten                 | 2851A120904      | 1        |
| Phönix    | Hagebutten                 | 10281021         | 1        |
| Phönix    | Hagebutten                 | 2841B130523      | 1        |
| Phönix    | Hagebutten                 | 2841B130523      | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064202         | 1        |
| Caelo     | Hagebutten                 | 12064206         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 12064207         | 1        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 275394           | 2        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 283458           | 1        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 257166           | 1        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 277431           | 3        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 285184           | 1        |
| Bombastus | Hagebuttenschalen, geschn. | 231013A          | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 15061210         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 25061203         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 11301405         | 2        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 10101206         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 11301401         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 7031305          | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 12288301         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 12357501         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 12357505         | 6        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 5091301          | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 12357504         | 2        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 9121301          | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 14050704         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 14050705         | 1        |
| Caelo     | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A120904konv. | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                   | Charge        | Spektren |
|---------------|----------------------------|---------------|----------|
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 10157309      | 1        |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 13317805      | 1        |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 11301403      | 2        |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 13317801      | 2        |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 12357502      | 3        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A150310   | 4        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A101119   | 3        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A110202   | 1        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2841B111019   | 2        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A120102   | 5        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A120904   | 2        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | A120904       | 3        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 2851A-110202  | 1        |
| Klenk         | Hagebuttenschalen, geschn. | 3613M-01543   | 1        |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 11301407      | 12       |
| Caelo         | Hagebuttenschalen, geschn. | 12288302      | 7        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 10102915      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 12165805      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 12164802      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 14356103      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 30287394      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 13269904      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 13269902      | 2        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 12164804      | 1        |
| Euro OTC      | Hamamelisblätter, geschn.  | 12164805      | 1        |
| Klenk         | Hamamelisblätter, geschn.  | B110214       | 1        |
| Klenk         | Hamamelisblätter, geschn.  | 2051B110214   | 1        |
| Caelo         | Hamamelisblätter, geschn.  | 13269905      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisrinde, geschn.    | 12361301      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisrinde, geschn.    | 13123701      | 1        |
| Caelo         | Hamamelisrinde, geschn.    | 13123703      | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 71035467      | 1        |
| Bombastus     | Hauhechelwurzel, geschn.   | 274421        | 1        |
| Bombastus     | Hauhechelwurzel, geschn.   | 272831        | 2        |
| Bombastus     | Hauhechelwurzel, geschn.   | 283708        | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 11247302      | 2        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 11103105      | 2        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 6101201       | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 20111213      | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 21011306      | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 12330001      | 14       |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 1233001       | 2        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | Int.Ch:212150 | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 12330005      | 5        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 15101313      | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 4021406       | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 12330002      | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 12330003      | 2        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 1230004       | 1        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 72439069      | 1        |
| Caesar/Noweda | Hauhechelwurzel, geschn.   | 71015/3       | 2        |
| Galke         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 12700         | 1        |
| Hepart AG     | Hauhechelwurzel, geschn.   | B130404       | 3        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 6411111110    | 1        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 6411B101216   | 2        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 4296345       | 1        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 6411B111110   | 1        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | B111110       | 1        |
| Klenk         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 6411B130404   | 2        |
| Caelo         | Hauhechelwurzel, geschn.   | 11103107      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                   | Charge       | Spektren |
|-----------------------|----------------------------|--------------|----------|
| Caelo                 | Heideblüten, gerebelt      | 10270516     | 1        |
| Caelo                 | Heideblüten, gerebelt      | 13014204     | 5        |
| Caelo                 | Heideblüten, gerebelt      | 13014206     | 1        |
| Klenk                 | Heideblüten, gerebelt      | 13014202     | 1        |
| Alliance              | Heidekraut, geschn.        | 255389       | 1        |
| Bombastus             | Heidekraut, geschn.        | 278314       | 1        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 28061201     | 1        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 9291512      | 1        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 19111203     | 1        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 11011209     | 3        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 11102901     | 1        |
| Caelo                 | Heidekraut, geschn.        | 13367502     | 1        |
| Caesar/Noweda         | Heidekraut, geschn.        | 4911I-03224  | 1        |
| Nachprüfung           | Heidekraut, geschn.        | 5110A03224   | 1        |
| Bombastus             | Heidelbeerblätter, geschn. | 272176       | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 13009904     | 3        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 9367603      | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 23111201     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 12140206     | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 3091302      | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 13009907     | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 12140201     | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 13009901     | 3        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 13009903     | 4        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 1300907      | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 4042013      | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 2191N110516  | 5        |
| Klenk                 | Heidelbeerblätter, geschn. | N110516      | 1        |
| Sanacorp              | Heidelbeerblätter, geschn. | 2191A130410  | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeerblätter, geschn. | 12140204     | 4        |
| Anzag                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910N120921  | 2        |
| Cae                   | Heidelbeeren, getrocknete  | 212172       | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 13130504     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 12183701     | 2        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 26061301     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 10265601     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 18101307     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 13130501     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 10273708     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 10273709     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 10265603     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 10273711     | 1        |
| Caelo                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 12183704     | 4        |
| Fiebig 05.11.12 ek... | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910A120410  | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910N110304  | 5        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2010N110304  | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910A090717  | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910N130131  | 11       |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | N130131      | 2        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | N121022      | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910n130131  | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 910N130131   | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910n110304  | 1        |
| Klenk                 | Heidelbeeren, getrocknete  | 2910N121022  | 7        |
| Caelo                 | Hennablätterpulver         | 12122301     | 2        |
| Caelo                 | Hennablätterpulver         | 12122310     | 3        |
| Caelo                 | Hennablätterpulver         | 13262803     | 2        |
| Caelo                 | Hennablätterpulver         | 12267311     | 1        |
| Klenk                 | Hennablätterpulver         | 20747A111004 | 1        |
| Klenk                 | Hennablätterpulver         | 2074A111004  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                  | Charge              | Spektren |
|------------------|---------------------------|---------------------|----------|
| Caelo            | Herzgespannkraut, geschn. | 5061203             | 1        |
| Caelo            | Herzgespannkraut, geschn. | 12376403            | 1        |
| Caelo            | Herzgespannkraut, geschn. | 12376408            | 2        |
| Caelo            | Herzgespannkraut, geschn. | 12376407            | 1        |
| Caelo            | Herzgespannkraut, geschn. | 11293004            | 1        |
| Gehe             | Herzgespannkraut, geschn. | 12231502            | 3        |
| Klenk            | Herzgespannkraut, geschn. | 4071A-100707        | 1        |
| Phönix           | Herzgespannkraut, geschn. | 12231503            | 2        |
| Bahnhof-Apotheke | Heublume                  | 13-121105           | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099912            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 25101202            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099914            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099916            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099909            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317102            | 3        |
| Caelo            | Heublume                  | 1231702             | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317108            | 3        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317107            | 14       |
| Caelo            | Heublume                  | 13097302            | 9        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317110            | 2        |
| Caelo            | Heublume                  | 13099205            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 14121301            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 13097301            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099902            | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317104            | 10       |
| Caelo            | Heublume                  | 3713E-01459         | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 3713F-01459         | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 12317101            | 8        |
| Caelo            | Heublume                  | 12371707            | 1        |
| Galke            | Heublume                  | 21926               | 1        |
| Klenk            | Heublume                  | A130304             | 1        |
| Klenk            | Heublume                  | 10192103            | 1        |
| Klenk            | Heublume                  | 1400A120116         | 1        |
| Nachprüfung      | Heublume                  | 1911E01459          | 1        |
| Caelo            | Heublume                  | 11099915            | 1        |
| an               | Hibiscusblüten            | 14018101            | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267502            | 4        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 11036504            | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 11036512            | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 7121301             | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267507            | 2        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267504            | 3        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12007306            | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 11036509            | 2        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267503            | 2        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267501            | 3        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267502            | 3        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267504            | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 12267504-3428311150 | 1        |
| Caelo            | Hibiscusblüten            | 11036511            | 1        |
| Klenk            | Hibiscusblüten            | 1431B130205         | 1        |
| Klenk            | Hibiscusblüten            | B130205             | 1        |
| Klenk            | Hibiscusblüten            | 1431B-110519        | 1        |
| Klenk            | Hibiscusblüten            | 1431B131015         | 2        |
| Klenk            | Hibiscusblüten            | 1431B111122         | 1        |
| Sanacorp         | Hibiscusblüten            | 12267508            | 2        |
| vedono           | Hibiscusblüten            | 12007313            | 1        |
| -                | Himbeerblätter, geschn.   | 130849              | 1        |
| Alfred Galke     | Himbeerblätter, geschn.   | 19851               | 1        |
| an               | Himbeerblätter, geschn.   | 13086708            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                | Charge       | Spektren |
|------------------|-------------------------|--------------|----------|
| Anzag            | Himbeerblätter, geschn. | 2291A120806  | 2        |
| Anzag            | Himbeerblätter, geschn. | 12103107     | 11       |
| Anzag ek:3,00EUR | Himbeerblätter, geschn. | 12103105     | 18       |
| 11.09.12         |                         |              |          |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 1236705      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 10136412     | 1        |
| Klenk            | Himbeerblätter, geschn. | 2291A120507  | 5        |
| Bahnhof-Apotheke | Himbeerblätter, geschn. | 17-120917    | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 274507       | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 279686       | 3        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 273668       | 2        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 269870       | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 273778       | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 272898       | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 248586       | 1        |
| Bombastus        | Himbeerblätter, geschn. | 267122       | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 1310603      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 10013407     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 307211511    | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 10013411     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 9081205      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 22081201     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 25091201     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 2909211511   | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 9101204      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 18101203     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12103108     | 8        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 11121201     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12103109     | 2        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 17121203     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 1210315      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362702     | 7        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 8031307      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 10013410     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 18041304     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362706     | 29       |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 11030706     | 3        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 21051302     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | IntCh:311090 | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 11071301     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 20081311     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362707     | 5        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 13038002     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 13038003     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 13101803     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362711     | 9        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362708     | 4        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 10136408     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 7011402      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 9011404      | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 13127901     | 3        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 30011408     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 14018803     | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12103101     | 7        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 2271C120508  | 5        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362704     | 5        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 713E-01511   | 1        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 11030707     | 4        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 12362705     | 9        |
| Caelo            | Himbeerblätter, geschn. | 314U1511     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12392709            | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 6859427             | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12368706            | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12362709            | 7        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 231013c             | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 10136404            | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12362710            | 14       |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12362710-3432311160 | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 13101604            | 3        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 13101602-347312141  | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Himbeerblätter, geschn.     | 10013408            | 1        |
| China Medica          | Himbeerblätter, geschn.     | 13086703            | 1        |
| Galke                 | Himbeerblätter, geschn.     | 21244               | 1        |
| Galke                 | Himbeerblätter, geschn.     | 18060               | 2        |
| Galke                 | Himbeerblätter, geschn.     | 19499               | 2        |
| Galke                 | Himbeerblätter, geschn.     | 23532               | 1        |
| gehe 10.12.13         | Himbeerblätter, geschn.     | 229117121120        | 1        |
| Gutenberg-Apotheke    | Himbeerblätter, geschn.     | 28911               | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A12112o         | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 11030705            | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 13101605            | 1        |
| Kenk / Phoenix        | Himbeerblätter, geschn.     | 22781C120508        | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A-120806        | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12273107            | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A130320         | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | A130430             | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A121120         | 4        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A120813         | 2        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291a111124         | 1        |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A110125         | 1        |
| Phoenix               | Himbeerblätter, geschn.     | 10136409            | 1        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12130107            | 1        |
| Phönix                | Himbeerblätter, geschn.     | 12362701            | 7        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 12103111            | 15       |
| Klenk                 | Himbeerblätter, geschn.     | 2291A111124         | 1        |
| Sanacorp              | Himbeerblätter, geschn.     | 12362703            | 9        |
| Sanacorp              | Himbeerblätter, geschn.     | 13038001            | 6        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 10013409            | 2        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 13101603            | 6        |
| Caelo                 | Himbeerblätter, geschn.     | 11030704            | 2        |
| VDL                   | Himbeerblätter, geschn.     | 10013406            | 3        |
| Wolf                  | Himbeerblätter, geschn.     | P201727             | 19       |
| Wolf                  | Himbeerblätter, geschn.     | P222676             | 1        |
| Wolf                  | Himbeerblätter, geschn.     | B-457               | 1        |
| Klenk                 | Hirschzunge, geschn.        | 4451B091116         | 1        |
| Klenk                 | Hirschzunge, geschn.        | 4451B120605         | 1        |
| Alfred Galke          | Hirtentäschelkraut, geschn. | 20591               | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Hirtentäschelkraut, geschn. | 4-120924            | 1        |
| Bombastus             | Hirtentäschelkraut, geschn. | 269594              | 4        |
| Bombastus             | Hirtentäschelkraut, geschn. | 278856              | 2        |
| Bombastus             | Hirtentäschelkraut, geschn. | 269977              | 1        |
| Bombastus             | Hirtentäschelkraut, geschn. | 284136              | 1        |
| Bombastus             | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12345               | 2        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11036406            | 5        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 14061201            | 1        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11091202            | 1        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 15101202            | 1        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 1132820111-14       | 1        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328203            | 5        |
| Caelo                 | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328204            | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 269595              | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354201            | 11       |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328209            | 6        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328205            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 10061301            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354202            | 2        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354204            | 16       |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354203            | 13       |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354001            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 3121301             | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354207            | 2        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354209            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354206            | 5        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11036401            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354503            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328201            | 6        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328208            | 6        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354203-3396310111 | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328207            | 8        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11328206            | 2        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12254202            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 12354205            | 6        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11036404            | 1        |
| Galke            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 21719               | 2        |
| Galke            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 19483               | 1        |
| Klenk            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 3671A-100414        | 2        |
| Klenk            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 3671B111201         | 1        |
| Klenk            | Hirtentäschelkraut, geschn. | B111201             | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 13344203            | 1        |
| Caelo            | Hirtentäschelkraut, geschn. | 11036410            | 2        |
| Wolf             | Hirtentäschelkraut, geschn. | B449                | 2        |
| Gehe             | Hohlzahnkraut, geschn.      | 3911A130320         | 6        |
| Klenk            | Hohlzahnkraut, geschn.      | 3911A080409         | 1        |
| Klenk            | Hohlzahnkraut, geschn.      | 3911A130110         | 3        |
| Klenk            | Hohlzahnkraut, geschn.      | 3911A090219         | 2        |
| Klenk            | Hohlzahnkraut, geschn.      | 3911a130320         | 1        |
| Caelo            | Holunderbeeren              | 12267801            | 1        |
| Gehe             | Holunderbeeren              | 12267807            | 1        |
| Klenk            | Holunderbeeren              | 3010N120921         | 3        |
| Bombastus        | Holunderblüten, gerebelt    | 275393              | 4        |
| Bahnhof-Apotheke | Holunderblüten, gerebelt    | 17-121112           | 1        |
| Bombastus        | Holunderblüten, gerebelt    | 265631              | 1        |
| Bombastus        | Holunderblüten, gerebelt    | 279216              | 3        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221902            | 11       |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 10291308            | 2        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 10291312            | 2        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221904            | 10       |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 1571a121022         | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 31051301            | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221905            | 7        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221906            | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221907            | 4        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 14111317            | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 5122013d            | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221909            | 1        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 13244601            | 4        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 13244602            | 2        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 12221910            | 2        |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 1571A121022         | 14       |
| Caelo            | Holunderblüten, gerebelt    | 10291309            | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                 | Charge              | Spektren |
|---------------|--------------------------|---------------------|----------|
| Caelo         | Holunderblüten, gerebelt | 12221904-3360319071 | 1        |
| Caesar/Noweda | Holunderblüten, gerebelt | 4910A-01471         | 1        |
| Finze         | Holunderblüten, gerebelt | 9297415             | 1        |
| Galke         | Holunderblüten, gerebelt | 21934               | 1        |
| Gehe          | Holunderblüten, gerebelt | 1250213             | 1        |
| Gehe          | Holunderblüten, gerebelt | 1090413             | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A141126         | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A110223         | 16       |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 16061201            | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 26061201            | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 21091201            | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A110125         | 2        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 13021301            | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A121121         | 20       |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A1202015        | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | A121121             | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | A120215             | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A130627         | 2        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A-110223        | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571a120215         | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A130930         | 3        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571a1211           | 1        |
| Klenk         | Holunderblüten, gerebelt | 1571A120215         | 4        |
| Caelo         | Holunderblüten, gerebelt | 1029310             | 1        |
| Bombastus     | Holunderblüten, gerebelt | 269873              | 2        |
| Caelo         | Holunderblüten, gerebelt | 10291310            | 5        |
| Wolf          | Holunderblüten, gerebelt | E-738               | 1        |
| Wolf          | Holunderblüten, gerebelt | 22749               | 1        |
| Wolf          | Holunderblüten, gerebelt | 22765               | 1        |
| Wolf          | Holunderblüten, gerebelt | B-810               | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123802            | 9        |
| Bombaltus     | Hopfenzapfen             | 274724              | 1        |
| Bombastus     | Hopfenzapfen             | 276976              | 1        |
| Bombastus     | Hopfenzapfen             | 271870              | 1        |
| Bombastus     | Hopfenzapfen             | 208502              | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 15061211            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12008307            | 2        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 1451b120817         | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 5021306             | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12008317            | 6        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12380101            | 6        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12380103            | 2        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 1451B130107         | 6        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 6091303             | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123803            | 9        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12221807            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123902            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 4111304             | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123807            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 30121301            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123803            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 13123804            | 3        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 131223805           | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 14068007            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12221804            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12008302            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12008315            | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 4756769             | 1        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 12008309            | 3        |
| Caelo         | Hopfenzapfen             | 10240308            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                   | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 13187602            | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12008305            | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 120008312           | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12221805            | 3        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12221802            | 2        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12092001            | 2        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12008310            | 3        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12008310            | 3        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12006305            | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12008313            | 2        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 12008317            | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 13123803-3505411011 | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 13123804-3563412081 | 1        |
| Galke     | Hopfenzapfen               | 20928               | 3        |
| Galke     | Hopfenzapfen               | 20928               | 2        |
| Galke     | Hopfenzapfen               | 23363               | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 13123806            | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B120202         | 6        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B111004         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 20071301            | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | B130409             | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451b130409         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B140408         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1450A110712         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B130409         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451b130107         | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B130409         | 9        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B-120817        | 1        |
| Klenk     | Hopfenzapfen               | 1451B120817         | 7        |
| Noweda    | Hopfenzapfen               | 274725              | 1        |
| Caelo     | Hopfenzapfen               | 13123802            | 3        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 277848              | 2        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 269501              | 3        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 272019              | 1        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 276303              | 5        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 285263              | 3        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 265856              | 1        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 274289              | 5        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 275489              | 3        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 281100              | 4        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 277131              | 1        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 232339              | 1        |
| Bombastus | Huflattichblätter, geschn. | 278758              | 7        |
| Caelo     | Huflattichblätter, geschn. | 23041302            | 1        |
| Caelo     | Huflattichblätter, geschn. | Int. Ch.:Now16081   | 1        |
| Gehe      | Huflattichblätter, geschn. | 2021B121204         | 9        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 8061207             | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 11101202            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 2021B120124         | 4        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 2021B120601         | 5        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 5011301             | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 20021301            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | KS100061            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 2021B130319         | 4        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | B120124             | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 26091301            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 14111302            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 5122013a            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | 23121302            | 1        |
| Klenk     | Huflattichblätter, geschn. | B130227             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                   | Charge            | Spektren |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|----------|
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021C140730       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021B150407       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2020B120124       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021B130227       | 12       |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021B111005       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021B140131       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021b121204       | 1        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021C130326       | 8        |
| Noweda                | Huflattichblätter, geschn. | 2021B111111       | 3        |
| Phönix                | Huflattichblätter, geschn. | 278296            | 4        |
| Klenk                 | Huflattichblätter, geschn. | 2021B121203       | 5        |
| Fagron                | Hydrocortisonbutyrat       | 16j21-b01         | 1        |
| Fagron                | Hydrocortisonbutyrat       | 15G08-B16-314883  | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 15393604          | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 14210405          | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 18316002          | 2        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 16123805          | 3        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 16273607          | 3        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 18188403          | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 1623604           | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 16273606          | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 16273602          | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 16273604          | 2        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 18188402          | 2        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 21002482004       | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Hydromorphonhydrochlorid   | 18316005          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Hydromorphonhydrochlorid   | 20004514004       | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Hydromorphonhydrochlorid   | 21002482001       | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Hydromorphonhydrochlorid   | 20004514008       | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Hydromorphonhydrochlorid   | 20004525001       | 4        |
| Caesar & Loretz Gm... | Hydromorphonhydrochlorid   | 20004514001       | 14       |
| Caesar & Loretz Gm... | Hydromorphonhydrochlorid   | 20004514009       | 3        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 13I27-N05         | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 17F0-B01-337510   | 2        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 18I27-B01-364198  | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 18I27-B01         | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 15L08-B08         | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 17F01-B01-337510  | 1        |
| Fargon - Phoenix      | Hydromorphonhydrochlorid   | 17F01-B01-3375510 | 1        |
| Caelo                 | Hydromorphonhydrochlorid   | 15393605          | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 15L08-B08-316877  | 1        |
| Phönix                | Hydromorphonhydrochlorid   | 13E16-No2         | 1        |
| Fagron                | Hydromorphonhydrochlorid   | 12G05-N02         | 1        |

# I

| Lieferant | Substanz           | Charge        | Spektren |
|-----------|--------------------|---------------|----------|
| Fagron    | Indigocarmin       | 12K06-N11     | 1        |
| Fagron    | Indigocarmin       | 12A20-N067-16 | 1        |
| Fagron    | Indigocarmin       | 5132316       | 1        |
| Fagron    | Indigocarmin       | 13K12-N01     | 1        |
| Fagron    | Indigocarmin       | 11F09-N06     | 1        |
| Anzag     | Indische Flohsamen | 11185818      | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 4121201       | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 4121202       | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 9011302       | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 10011303      | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 413E-03369    | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 3051302       | 1        |
| Caelo     | Indische Flohsamen | 19061308      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|---------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 18071301            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 5091319             | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 30101302            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 16121302            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 26011401            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 14031408            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 11061405            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 4114001             | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 12276527            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 23011505            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 14246602            | 3        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 142660              | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 29061510            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 15081503            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 15121901            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 8041702             | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 28111703            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 18061804            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 15249315            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 12252709            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 1227506             | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 12276511            | 1        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 15249319            | 2        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 12276501            | 2        |
| Caesar/Noweda | Indische Flohsamen             | 12276503            | 1        |
| Caesar/Noweda | Indische Flohsamen             | 12276509            | 3        |
| Caesar/Noweda | Indische Flohsamen             | 12276516            | 1        |
| Cealo         | Indische Flohsamen             | 12276502            | 4        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A130710         | 1        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A120828         | 7        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 20071302            | 1        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A130418         | 2        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A160229         | 1        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A140203         | 1        |
| Klenk         | Indische Flohsamen             | 7560A150420         | 3        |
| Caelo         | Indische Flohsamen             | 11185811            | 2        |
| Euro OTC      | Indisches Weihrauch-Trocken... | 1104005V-04         | 2        |
| Euro OTC      | Indisches Weihrauch-Trocken... | 1705033-01          | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 11325715            | 2        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 11325716            | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 19121201            | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 11325719            | 3        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13100602            | 2        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13310604            | 4        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 12180604            | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13100604            | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 11325703            | 2        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 11325712            | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13100605            | 4        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13310602            | 2        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 12164911-3368319002 | 1        |
| Galke         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 20633               | 1        |
| Galke         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 21766               | 2        |
| Klenk         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 6951B110119         | 1        |
| Klenk         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 6951B110822         | 1        |
| Klenk         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 6951B100302         | 1        |
| Klenk         | Ingwerwurzelstock, geschält    | 6951B130110         | 1        |
| Phönix        | Ingwerwurzelstock, geschält    | 13310601            | 1        |
| Richter       | Ingwerwurzelstock, geschält    | KR27992             | 1        |
| Caelo         | Ingwerwurzelstock, geschält... | 12164901            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 13092013B   | 1        |
| Caelo                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 12164911    | 1        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B16029  | 1        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B170127 | 1        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B110801 | 1        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | B121030     | 2        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B130418 | 2        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B121030 | 2        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B160429 | 5        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | KS200260    | 1        |
| Klenk                 | Ingwerwurzelstock, geschält... | 6954B160929 | 2        |
| -                     | Isländisches Moos, geschn.     | 4711E-01774 | 1        |
| Anzag ek: 15,60 20... | Isländisches Moos, geschn.     | 11101605    | 1        |
| Bombastus             | Isländisches Moos, geschn.     | 13357802    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 13350805    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 11101601    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 11101607    | 8        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12197002    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 4912E-01774 | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187002    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 11053916    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187103    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187106    | 3        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187109    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187107    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 13350803    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12382806    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 13350807    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 14304402    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 14304401    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 14304407    | 2        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 15297601    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 711906      | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 15297606    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 18078207    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187102    | 21       |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12187108    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 15297605    | 4        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 14304403    | 2        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 11053911    | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 1287102     | 1        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 14304409    | 6        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 9052804     | 2        |
| Caelo                 | Isländisches Moos, geschn.     | 15297603    | 1        |
| caesar&loretz,Phönix  | Isländisches Moos, geschn.     | 14304404    | 3        |
| Galke                 | Isländisches Moos, geschn.     | 12369       | 1        |
| Gehe                  | Isländisches Moos, geschn.     | 11101603    | 1        |
| Gehe                  | Isländisches Moos, geschn.     | 11053915    | 1        |
| Gehe                  | Isländisches Moos, geschn.     | 18079703    | 1        |
| Klenk                 | Isländisches Moos, geschn.     | 5191N110609 | 1        |
| Klenk                 | Isländisches Moos, geschn.     | 5191A140828 | 2        |
| noweda                | Isländisches Moos, geschn.     |             | 1        |
| Phönix                | Isländisches Moos, geschn.     | 12187104    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                 | Charge         | Spektren |
|-----------------------|--------------------------|----------------|----------|
| <b>J</b>              |                          |                |          |
| Lieferant             | Substanz                 | Charge         | Spektren |
| Caelo                 | Jasminblüten             | 12143203       | 3        |
| Klenk                 | Jasminblüten             | 1460A110505    | 1        |
| Phönix                | Jasminblüten             | 12143206       | 1        |
| Caelo                 | Johannisbeeren, schwarze | 12272804       | 3        |
| Caelo                 | Johannisbeeren, schwarze | 14212507       | 1        |
| Galke                 | Johannisbeeren, schwarze | 21348          | 1        |
| Klenk                 | Johannisbeeren, schwarze | A121106        | 1        |
| Klenk                 | Johannisbeeren, schwarze | 2990A110620    | 1        |
| Anzag 12.03.13 ek:... | Johanniskraut, geschn.   | 11185608       | 2        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 12092201       | 1        |
| Aurica                | Johanniskraut, geschn.   | 521200778      | 1        |
| Aurica                | Johanniskraut, geschn.   | 521202559      | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Johanniskraut, geschn.   | 4-121018       | 1        |
| Bombastus             | Johanniskraut, geschn.   | 268913         | 1        |
| Bombastus             | Johanniskraut, geschn.   | 275106         | 6        |
| Bombastus             | Johanniskraut, geschn.   | 265761         | 1        |
| Bombastus             | Johanniskraut, geschn.   | 268834         | 2        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021B110321    | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 11185602       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 11185608       | 18       |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 5021301        | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 1185608        | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 16041301       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 12092204       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 13091303       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 11185608       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 11185607       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 30011401       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 132203204      | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 15068105       | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 268913         | 1        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 13203204       | 6        |
| Caelo                 | Johanniskraut, geschn.   | 13203205       | 1        |
| Finze                 | Johanniskraut, geschn.   | 9297303        | 1        |
| Galke                 | Johanniskraut, geschn.   | 21034          | 1        |
| Galke                 | Johanniskraut, geschn.   | 21990          | 4        |
| Galke                 | Johanniskraut, geschn.   | 23054          | 1        |
| Galke                 | Johanniskraut, geschn.   | 21556          | 1        |
| Gehe                  | Johanniskraut, geschn.   | 9297305        | 1        |
| Gehe                  | Johanniskraut, geschn.   | 11185602       | 1        |
| Bombastus             | Johanniskraut, geschn.   | 281530         | 1        |
| Hepart AG             | Johanniskraut, geschn.   | B-445, kBA     | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 15068103       | 2        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A100819    | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A100819    | 21       |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A100819914 | 2        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A100919    | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A-100819   | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | A121120        | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4012A100819    | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | A130612        | 3        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A130612    | 4        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021a100819    | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021a120604    | 1        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021B110321    | 2        |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A120604    | 16       |
| Klenk                 | Johanniskraut, geschn.   | 4021A120905    | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz               | Charge     | Spektren |
|-----------|------------------------|------------|----------|
| Noweda    | Johanniskraut, geschn. | 12092202   | 6        |
| Caelo     | Johanniskraut, geschn. | 12092209   | 2        |
| Klenk     | Johanniskraut, geschn. | 4021A00819 | 1        |
| Wolf      | Johanniskraut, geschn. | 206152     | 1        |
| Wolf      | Johanniskraut, geschn. | B206152    | 1        |
| Wolf      | Johanniskraut, geschn. | 19468      | 2        |
| Wolf      | Johanniskraut, geschn. | B-455      | 2        |
| Wolf      | Johanniskraut, geschn. | B-424      | 1        |

# K

| Lieferant             | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 19011303            | 1        |
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 12126901            | 1        |
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 12126907            | 1        |
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 12126910            | 1        |
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 12126905            | 2        |
| Caelo                 | Kakaoschalen, geschn.       | 1216907             | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12057905            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 11165708            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 17091202            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12057912            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12057908            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12057906            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12382606            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 11165705            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12382611            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 27111310            | 1        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 13275201            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12382601            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 13275207            | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Kaliumhydroxid              | 12057902            | 2        |
| Caelo                 | Kaliumhydroxid              | 12382603            | 4        |
| Aurica/Phönix         | Kalmuswurzelstock, geschält | 150649              | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Kalmuswurzelstock, geschält | 17-121107           | 1        |
| Bombastus             | Kalmuswurzelstock, geschält | 267365              | 1        |
| Bombastus             | Kalmuswurzelstock, geschält | 274159              | 3        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 15061202            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 24081203            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12056703            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12066501            | 7        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12066502            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 28121205            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 8031306             | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12295901            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 6701B130103         | 21       |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12295904            | 4        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 7061302             | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 313060              | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12295903            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12275602            | 7        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 241013010           | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12275604            | 2        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12056701            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12295902            | 4        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12239008            | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 12275604-3544411013 | 1        |
| Caelo                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 13101306            | 1        |
| Galke                 | Kalmuswurzelstock, geschält | 18944               | 1        |
| Gehe                  | Kalmuswurzelstock, geschält | 6701B130807         | 9        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                      | Charge       | Spektren |
|------------------|-------------------------------|--------------|----------|
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701B150407  | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 106212173    | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701B120427  | 7        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701B120817  | 6        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701B130870  | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6711B110606  | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 4797362      | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701b120301  | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701b130103  | 1        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, geschält   | 6701B120301  | 3        |
| Bombastus        | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 276260       | 2        |
| Bombastus        | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 224114       | 1        |
| Bombastus        | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 281692       | 2        |
| Bombastus        | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 277958       | 1        |
| Bombastus        | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 274159       | 1        |
| Caelo            | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 13127801     | 1        |
| Caelo            | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 284875       | 2        |
| Klenk            | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | B130807      | 1        |
| Caelo            | Kalmuswurzelstock, ungeschäl. | 12066501     | 1        |
| Klenk            | Kamillenblüten                | 1290A-120620 | 1        |
| Bahnhof-Apotheke | Kamillenblüten                | 11-121024    | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 268712       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 274106       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 273667       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 276095       | 5        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 276307       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 271781       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 281103       | 2        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 287855       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 299185       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 283710       | 2        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 274105       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 273388       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 277997       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 265419       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 268408       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 268408       | 1        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 277959       | 2        |
| Bombastus        | Kamillenblüten                | 264997       | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12294802     | 15       |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12294804     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 11169607     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 13061201     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 10081201     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 22081202     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12059606     | 2        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 5081201      | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12244802     | 4        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 27091203     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 11214810     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 11101203     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 17101204     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12244803     | 3        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12111903     | 2        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 13111201     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 16111202     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 19111207     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 22111201     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 22111202     | 1        |
| Caelo            | Kamillenblüten                | 12299701     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz       | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Kamillenblüten | 22011303            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12299703            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 20021313            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13031306            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 19041306            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361701            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12337605            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13014501            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12337601            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | IntCh:313011        | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 26081303            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12337610            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361704            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12337608            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361707            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210901            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361706            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13011406            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13288405            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 14276804            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 15090003            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 15258504            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 15258505            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 11218501            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210906            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361702            | 6        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361707            | 4        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210905            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 17338903            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 18290002            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12244803            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210901-3478312171 | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12337607            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12244805            | 4        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12244804            | 2        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 12361706            | 3        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210905            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 18193705            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210903            | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | 13210901-3546411013 | 1        |
| Caelo     | Kamillenblüten | AKD5                | 1        |
| Defektur  | Kamillenblüten | 56/12               | 1        |
| Defektur  | Kamillenblüten | 10/13               | 1        |
| Defektur  | Kamillenblüten | 29/13               | 1        |
| Defektur  | Kamillenblüten | 59/13               | 1        |
| Fagron    | Kamillenblüten |                     | 1        |
| Finze     | Kamillenblüten | 1290B101122         | 1        |
| Finze     | Kamillenblüten | 12361703            | 6        |
| Galke     | Kamillenblüten | 18471               | 5        |
| Galke     | Kamillenblüten | 18803               | 1        |
| Galke     | Kamillenblüten | 21652               | 1        |
| Gehe      | Kamillenblüten | 11214802            | 1        |
| Gehe      | Kamillenblüten | 11255204            | 1        |
| Gehe      | Kamillenblüten | 12133009            | 1        |
| Hepart AG | Kamillenblüten | B-477, kBA          | 1        |
| Klenk     | Kamillenblüten | 1290B140123         | 2        |
| k         | Kamillenblüten | 1290A140513         | 1        |
| Klenk     | Kamillenblüten | 1290A150618         | 1        |
| Klenk     | Kamillenblüten | 1290A20404          | 1        |
| Klenk     | Kamillenblüten | 1290A120404         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------------------|---------------------|-------------|----------|
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120404 | 6        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 2310211452  | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 27111204    | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120403 | 3        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A12061  | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A110825 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290B130415 | 39       |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120601 | 2        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | B130415     | 2        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 11101302    | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 14111314    | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | A130502     | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | A130516     | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | A120529     | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 16121301    | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A130516 | 3        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A130502 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A130516 | 9        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | A120529     | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A130502 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290B140624 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A140508 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120620 | 13       |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120529 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 4100113002  | 2        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120601 | 14       |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A180709 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A110421 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290B130415 | 3        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290a120620 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A110607 | 1        |
| Klenk                 | Kamillenblüten      | 1290A120529 | 5        |
| Phönix                | Kamillenblüten      | 1300A120426 | 1        |
| Sanacorp              | Kamillenblüten      | 12294804    | 6        |
| Sanacorp              | Kamillenblüten      | 12294809    | 3        |
| Sanacorp              | Kamillenblüten      | 1300A120725 | 2        |
| Sanacorp              | Kamillenblüten      | 1290B140123 | 2        |
| Spangropharm          | Kamillenblüten      | 11169606    | 1        |
| Wolf                  | Kamillenblüten      | 23242       | 1        |
| Anzag 22.03.13 ek:... | Kap-Aloe, gepulvert | 12232102    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 11132115    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 12183007    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 12183009    | 3        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 14065905    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 15206501    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 12183008    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 12183001    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 14065906    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 11132116    | 2        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 15206514    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 15206516    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 11132116    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 12183013    | 3        |
| Caesar / Gehe         | Kap-Aloe, gepulvert | 15206507    | 2        |
| Klenk                 | Kap-Aloe, gepulvert | 24A160620   | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, gepulvert | 16202410    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, geschn.   | 12232102    | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, geschn.   | 505125      | 1        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, geschn.   | 12338206    | 2        |
| Caelo                 | Kap-Aloe, geschn.   | 25111303    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|---------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 12338209            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 11041402            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 11061406            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 25071402            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 15283006            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 16202404            | 2        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 16202407            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 16202403            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 15283001            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 12338201            | 4        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 15283010            | 2        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 16202401            | 2        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 12338203            | 4        |
| Caesar/Noweda | Kap-Aloe, geschn.              | 2013E-01089         | 1        |
| Caesar/Noweda | Kap-Aloe, geschn.              | 12338211            | 1        |
| Gehe          | Kap-Aloe, geschn.              | 18235801            | 1        |
| phönix        | Kap-Aloe, geschn.              | 15283011            | 2        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 15283007            | 1        |
| Caelo         | Kap-Aloe, geschn.              | 16202406            | 2        |
| Caelo         | Kardamomfrüchte                | 11309110            | 1        |
| Caelo         | Kardamomfrüchte                | 13260502-3537411072 | 1        |
| Klenk         | Kardamomfrüchte                | 2750A110810         | 2        |
| Klenk         | Kardamomfrüchte                | A110810             | 3        |
| Klenk         | Kardamomfrüchte                | A130807             | 1        |
| Caelo         | Kardamomfrüchte                | 13026003            | 1        |
| Caelo         | Klatschmohnblüten, geschn.     | 12330205            | 1        |
| Caelo         | Kleines Habichtskraut, geschn. | 3611b111005         | 1        |
| Klenk         | Kleines Habichtskraut, geschn. | B111005             | 1        |
| Klenk         | Kleines Habichtskraut, geschn. | 3611B11105          | 1        |
| -             | Klettenwurzel, geschn.         | 5110I-02131         | 1        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 12295808            | 2        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 12295801            | 2        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 1100801             | 1        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 10073213            | 1        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 11100801            | 2        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 12295805            | 3        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 12295807            | 1        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 13122802            | 1        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 13122801            | 2        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 12295802            | 4        |
| Caelo         | Klettenwurzel, geschn.         | 107063              | 1        |
| Euro OTC      | Klettenwurzel, geschn.         | 13122803            | 1        |
| Galke         | Klettenwurzel, geschn.         | 19802               | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A101206         | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A120208         | 4        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | A120206             | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | A130214             | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A080709         | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A-101206        | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A120103         | 1        |
| Klenk         | Klettenwurzel, geschn.         | 6161A-120103        | 1        |
| Fagron        | Kolophonium                    | 15186807            | 8        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 12317104            | 1        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 521505390           | 1        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 11020802            | 2        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 11020902            | 1        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 16081201            | 1        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 11020714            | 4        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 11233401            | 4        |
| Caelo         | Königskerzenblüten, geschn.    | 11366402            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12192901    | 3        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12192903    | 3        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 18031301    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 11233402    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 11333402    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12170901    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12192904    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12192907    | 3        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 13229702    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 11020713    | 2        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1219203     | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12192905    | 5        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 11366403    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 12170906    | 1        |
| Caelo                  | Königskerzenblüten, geschn. | 13229701    | 2        |
| Caesar/Noweda          | Königskerzenblüten, geschn. | 2810E-01475 | 1        |
| Hepart AG              | Königskerzenblüten, geschn. | 12170904    | 2        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1650A100608 | 1        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B110203 | 2        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1650A111018 | 3        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | A120612     | 1        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1650A120612 | 1        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B140324 | 2        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B150722 | 1        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B130820 | 5        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651b130820 | 2        |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B121109 | 22       |
| Klenk                  | Königskerzenblüten, geschn. | 1651B120315 | 3        |
| Bombastus              | Koriander                   | 263733      | 1        |
| Bombastus              | Koriander                   | 306310      | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 13010304    | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 12080901    | 2        |
| Caelo                  | Koriander                   | 14031316    | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 13010302    | 2        |
| Caelo                  | Koriander                   | 27061305    | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 4091305     | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 13010306    | 2        |
| Caelo                  | Koriander                   | 16010209    | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 12080906    | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 9285707     | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 16010201    | 1        |
| Caesar/Noweda          | Koriander                   | 2010M-01539 | 1        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2790A161111 | 5        |
| Caelo                  | Koriander                   | 12080905    | 1        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2790A121023 | 7        |
| Klenk                  | Koriander                   | A121023     | 3        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2790A130129 | 2        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2709A130129 | 1        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2790A151117 | 1        |
| Klenk                  | Koriander                   | 2790a121023 | 1        |
| Caelo                  | Koriander                   | 18010209    | 1        |
| sanacorp;3,32;18.06.15 | Koriander                   | 13299495    | 1        |
| Apofit                 | Kornblumenblüten ohne Kelch | 278776      | 1        |
| Bombastus              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 275759      | 2        |
| Bombastus              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 284030      | 1        |
| Caelo                  | Kornblumenblüten ohne Kelch | 11059209    | 2        |
| Caelo                  | Kornblumenblüten ohne Kelch | 12060203    | 4        |
| Caelo                  | Kornblumenblüten ohne Kelch | 12232501    | 2        |
| Caelo                  | Kornblumenblüten ohne Kelch | 12060202    | 2        |
| Caelo                  | Kornblumenblüten ohne Kelch | 14323302    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                    | Charge          | Spektren |
|--------------------|-----------------------------|-----------------|----------|
| Caelo              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 15206601        | 1        |
| Caelo              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 72767368        | 1        |
| Caelo              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 12060205        | 4        |
| Caelo              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 11059206        | 2        |
| Caelo              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 11059211        | 2        |
| Galke              | Kornblumenblüten ohne Kelch | 23131           | 2        |
| Klenk              | Kornblumenblüten ohne Kelch |                 | 1        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 12133901        | 3        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 1512Q-01505     | 1        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 11037409+110374 | 1        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 12133906        | 2        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 13105001        | 10       |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 12376706        | 1        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 12133909        | 1        |
| Caelo              | Krauseminzblätter, geschn.  | 13105003        | 1        |
| Creapure           | Kreatin                     | 515941          | 1        |
| Degussa / falcento | Kreatin                     | 422031          | 1        |
| Phönix             | Kreatin                     | mysjhskeu       | 1        |
| Caelo              | Kubeben                     | 11081903        | 1        |
| Alfred Galke       | Kümmel                      | 20069           | 1        |
| Anzag ek: 2,59EUR  | Kümmel                      | 11003216        | 3        |
| 19...              |                             |                 |          |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226609        | 5        |
| Bahnhof-Apotheke   | Kümmel                      | 18-120709       | 1        |
| Bombastus          | Kümmel                      | 275849          | 1        |
| Bombastus          | Kümmel                      | 282269          | 1        |
| Bombastus          | Kümmel                      | 270124          | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226603        | 7        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226606        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226504        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 11003207        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 27121202        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12343403        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 11003211        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 2103311537      | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226601        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 4061303         | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 11378309        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 413M            | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 12226614        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 1226608         | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306003        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13397102        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13397104        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13091401        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306004        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306005        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306006        | 4        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306008        | 2        |
| Caelo              | Kümmel                      | 15097109        | 3        |
| Caelo              | Kümmel                      | 15097110        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 16308502        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 16165308        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 15409105        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 13306001        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 24659273        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 11121704        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 18121717        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 16308504        | 1        |
| Caelo              | Kümmel                      | 11003217        | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz | Charge      | Spektren |
|------------------------|----------|-------------|----------|
| Caelo                  | Kümmel   | 15409102    | 4        |
| Caelo                  | Kümmel   | 12226611    | 3        |
| Caelo                  | Kümmel   | 13306007    | 4        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097101    | 8        |
| Caelo                  | Kümmel   | 16308506    | 2        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097102    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 1509101     | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 13397105    | 8        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097103    | 5        |
| Caelo                  | Kümmel   | 290416      | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097115    | 6        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15409101    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 12226501    | 5        |
| Caelo                  | Kümmel   | 9267815     | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 811E-01537  | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097002    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 17256303    | 2        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097111    | 3        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097116    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15409104    | 3        |
| Caelo                  | Kümmel   | 18303903    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 13306002    | 5        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097108    | 4        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15409103    | 3        |
| Caelo                  | Kümmel   | 16308501    | 2        |
| Caelo                  | Kümmel   | 17256304    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 18009206    | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 12226612    | 8        |
| Caelo                  | Kümmel   | 15097107    | 2        |
| Caerol/Phönix          | Kümmel   | 16308503    | 5        |
| Caesar & Loretz Gm...  | Kümmel   | 9267824     | 2        |
| Caesar & Loretz Gm...  | Kümmel   | 11003213    | 2        |
| Caesar & Loretz/Noweda | Kümmel   | 15056601    | 1        |
| Galke                  | Kümmel   | 21257       | 1        |
| Galke                  | Kümmel   | 23627       | 1        |
| Galke                  | Kümmel   | 27450       | 1        |
| GALKE                  | Kümmel   | 30030       | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A130910 | 1        |
| Hepart AG              | Kümmel   | B-224, kbA  | 1        |
| Caelo                  | Kümmel   | 12226608    | 4        |
| Caelo                  | Kümmel   | 1222608     | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A110601 | 9        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A110818 | 8        |
| Klenk                  | Kümmel   | 1810A-01537 | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | A120905     | 3        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A130521 | 12       |
| Klenk                  | Kümmel   | 2270A130521 | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 412091-1-P  | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A131008 | 2        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2820A150713 | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A120403 | 14       |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770a120905 | 2        |
| Klenk                  | Kümmel   | 5213A1537   | 1        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A140708 | 6        |
| Klenk                  | Kümmel   | 2770A160304 | 2        |
| Noweda                 | Kümmel   | 12226503    | 7        |
| Noweda                 | Kümmel   | 12226605    | 3        |
| Noweda                 | Kümmel   | 299573      | 2        |
| Caelo                  | Kümmel   | 13041903    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                      | Charge           | Spektren |
|--------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| Caelo              | Kümmel                        | 15097118         | 1        |
| Caelo              | Kümmel                        | 2041017/16308501 | 1        |
| sanacorp           | Kümmel                        | 2656259          | 1        |
| Sanacorp           | Kümmel                        | 2770A120905      | 4        |
| Sanacorp           | Kümmel                        |                  | 2        |
| Caelo              | Kümmel                        | 15097117         | 1        |
| Caelo              | Kümmel                        | 12226604         | 5        |
| Caelo              | Kümmel                        | 13041901         | 1        |
| Wolf               | Kümmel                        | B-224            | 1        |
| Caelo              | Kümmel, zerstoßen             | 12116904         | 3        |
| Caelo              | Kümmel, zerstoßen             | 13367101         | 1        |
| Galke              | Kümmel, zerstoßen             | 18943            | 1        |
| Caelo              | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 3411M-01317      | 1        |
| Caelo              | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 12157107         | 1        |
| Caelo              | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 10L15-N06        | 1        |
| Caelo              | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 3211M-01317      | 1        |
| Caelo              | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 2913U-01317      | 1        |
| Fagron             | Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat | 13A25-N06        | 1        |
| Allianz Healthcare | Kürbiskerne, geschält         | 16081210         | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 12249001         | 2        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 14186905         | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 14186910         | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 16081202         | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 16081206         | 2        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 140736306        | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 122490911        | 1        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 12249011         | 2        |
| Caelo              | Kürbiskerne, geschält         | 14073603         | 1        |
| sanacorp           | Kürbiskerne, geschält         | 14186909         | 1        |
| Sanacorp           | Kürbiskerne, geschält         | 16081212         | 1        |

## L

| Lieferant      | Substanz              | Charge      | Spektren |
|----------------|-----------------------|-------------|----------|
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 19061301    | 1        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 13298308    | 1        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 11154506    | 1        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 2x11154506  | 1        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 12239303    | 2        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 12239305    | 8        |
| Kenk / Phoenix | Lapachorinde, geschn. | 5161A110204 | 1        |
| Klenk          | Lapachorinde, geschn. | 13298302    | 1        |
| Caelo          | Lapachorinde, geschn. | 13298305    | 1        |
| Caelo          | Lärchenschwamm        | 11024502    | 1        |
| Anzag          | Lavendelblüten        | 1488A12803  | 1        |
| Bombastus      | Lavendelblüten        | 268832      | 1        |
| Bombastus      | Lavendelblüten        | 274469      | 1        |
| Bombastus      | Lavendelblüten        | 279213      | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 11054104    | 2        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 15061201    | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 15061209    | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 11327903    | 6        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 11327905    | 2        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 27091202    | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 12088002    | 4        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 12088003    | 8        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 12031302    | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 12088005    | 3        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 19071303    | 1        |
| Caelo          | Lavendelblüten        | 6091304     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|---------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185002            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13159601            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13336008            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13387204            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 11054107            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 11054106            | 2        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 12088006            | 3        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 1318501             | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185001-3389311070 | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185001-3415310152 | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185006            | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185001            | 28       |
| Fagron        | Lavendelblüten              | 1489A120919         | 6        |
| Galke         | Lavendelblüten              | 21416               | 2        |
| Hepart AG     | Lavendelblüten              | A130214             | 4        |
| Herbasinica   | Lavendelblüten              | 1488A130830         | 1        |
| Caelo         | Lavendelblüten              | 13185003            | 10       |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1489A1203           | 1        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1488A111201         | 2        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1488A120803         | 3        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1488B130604         | 5        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 313U-01462          | 1        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1489A100125         | 1        |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1489A120103         | 19       |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1489A130214         | 16       |
| Klenk         | Lavendelblüten              | 1488B130111         | 2        |
| Caesar/Noweda | Leberblümchenkraut, geschn. | 11254608            | 1        |
| Akazie        | Leinsamen                   | 20.09.2015          | 2        |
| Anzag         | Leinsamen                   | 12137105            | 1        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 1610                | 1        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 269500              | 1        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 278457              | 6        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 274032              | 1        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 282734              | 3        |
| Bombastus     | Leinsamen                   | 295376              | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 15061201            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12092102            | 4        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 11365508            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 11365507            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12092103            | 3        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12321601            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12092104            | 2        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 28051303            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12321602            | 4        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12321604            | 2        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 11199006            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 1232006             | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12382006            | 3        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12321607            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 18111302            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 12321606            | 2        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13262702            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13296702            | 3        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13262703            | 3        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 28051403            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 1326703             | 2        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 7370A131104         | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13140305            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13412804            | 1        |
| Caelo         | Leinsamen                   | 13262704            | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz  | Charge        | Spektren |
|----------------------|-----------|---------------|----------|
| Caelo                | Leinsamen | 15053702      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 13296707      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 15006005      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 15006605      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 15321902      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 21081703      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 3923          | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 17067203      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 12382002      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 16355404      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 18007801      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 18145601      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 13296705      | 5        |
| Caelo                | Leinsamen | 16040002      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 17067204      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 16040005      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 12186901      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 16040001      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 16011403      | 3        |
| Caelo                | Leinsamen | 15006601      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 15006607      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 16355401      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 4713U02240    | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 15006602      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 7307A170619   | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 3615A-02240   | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 18145603      | 2        |
| Caelo                | Leinsamen | 11199003      | 1        |
| Caelo                | Leinsamen | 7307A141201   | 3        |
| Fiebig               | Leinsamen | 16011405      | 4        |
| Finze                | Leinsamen | 3607E-02240   | 1        |
| Gehe                 | Leinsamen | 18145605      | 1        |
| Hedinger             | Leinsamen | 16011402      | 1        |
| Heinrich Kle/Sanacor | Leinsamen | 7307A170111   | 3        |
| Klenk                | Leinsamen | 1910212240    | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 903312240     | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A111107   | 4        |
| Klenk                | Leinsamen | 7308A111107   | 3        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A130110   | 7        |
| Klenk                | Leinsamen | 1913Q-02240   | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | A130110       | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A130722   | 5        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A-130722  | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A140526   | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A160414   | 4        |
| Klenk                | Leinsamen | 7308A150710   | 2        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A170306   | 7        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A180523   | 2        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A170306-1 | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7300A141201   | 6        |
| Klenk                | Leinsamen | 7308A150414   | 2        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A150710   | 6        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A170110   | 2        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A130124   | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307a131104   | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A140526   | 3        |
| Klenk                | Leinsamen | 7308A130110   | 4        |
| Klenk                | Leinsamen | 2002285       | 1        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A131104   | 8        |
| Klenk                | Leinsamen | 7307A-130110  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                   | Charge              | Spektren |
|------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| Klenk            | Leinsamen                  | 3707A140526         | 1        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7500A140556         | 1        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7300A130722         | 8        |
| Midas            | Leinsamen                  | 7308A161208         | 1        |
| Noweda           | Leinsamen                  | 7307A111107         | 7        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7307a111107         | 1        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7307A121212         | 1        |
| Caelo            | Leinsamen                  | 12382004            | 1        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7307A131021         | 1        |
| Phonix           | Leinsamen                  | 13296703            | 3        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7307A150414         | 1        |
| Caelo            | Leinsamen                  | 16355402            | 7        |
| Klenk            | Leinsamen                  | 7307A130110         | 15       |
| Bombastus        | Liebstöckelwurzel, geschn. | 273001              | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 11181609            | 3        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12189001            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 11181611            | 3        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 4312M-02150         | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169007            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169009            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169012            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 13385005            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12189002            | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 107063              | 1        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169008            | 4        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169006            | 3        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169002            | 2        |
| Caelo            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 12169010            | 2        |
| Klenk            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 6371A080508         | 1        |
| Klenk            | Liebstöckelwurzel, geschn. | B110228             | 1        |
| Klenk            | Liebstöckelwurzel, geschn. | B121029             | 1        |
| Klenk            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 6371B-121029        | 1        |
| Klenk            | Liebstöckelwurzel, geschn. | 6371B121029         | 3        |
| Caelo            | Lindenblätter, geschn.     | 1611A121120         | 1        |
| Klenk            | Lindenblätter, geschn.     | 2471B120502         | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 11086305            | 7        |
| Bahnhof-Apotheke | Lindenblüten, geschn.      | 7-121011            | 1        |
| Bombastus        | Lindenblüten, geschn.      | 275129              | 2        |
| Bombastus        | Lindenblüten, geschn.      | 280678              | 3        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 9206604             | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 10273608            | 2        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 11086307            | 3        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 272958              | 7        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 12170703            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 1210702             | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 10273606            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 12170702            | 2        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 28031302            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | Int.Ch:210140       | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 12170701            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 15111301            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 13337403            | 5        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 13101708            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 15068302            | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 268709              | 2        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 13101701            | 7        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 12170702-3355319071 | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 13337403-348012102  | 1        |
| Caelo            | Lindenblüten, geschn.      | 13101702            | 8        |
| galke,           | Lindenblüten, geschn.      | 2098                | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant  | Substanz                       | Charge            | Spektren |
|------------|--------------------------------|-------------------|----------|
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B120827       | 11       |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B130905       | 5        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B110421       | 2        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | Pr.Nr.4411A-01474 | 1        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | B130307           | 2        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B1010004      | 1        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | B130905           | 4        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B131220       | 1        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B121105       | 4        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611a121120       | 2        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611A121120       | 7        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B111011       | 6        |
| Klenk      | Lindenblüten, geschn.          | 1611B130307       | 4        |
| Phönix     | Lindenblüten, geschn.          | 2090413           | 1        |
| Phönix     | Lindenblüten, geschn.          | 1611A12120        | 1        |
| Sanacorp   | Lindenblüten, geschn.          | 264045            | 1        |
| Wolf       | Lindenblüten, geschn.          | B449              | 1        |
| Wolf       | Lindenblüten, geschn.          | 22094             | 1        |
| Caelo      | Lorbeerblätter                 | 12299106          | 3        |
| Caelo      | Lorbeerblätter                 | 12299101          | 1        |
| Klenk      | Lorbeerblätter                 | B110809           | 1        |
| Klenk      | Lorbeerblätter, geschn.        | B110809           | 2        |
| Anzag      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 274030            | 1        |
| Anzag      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B130321       | 1        |
| ek:3,16EUR |                                |                   |          |
| Anzag      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B110131       | 1        |
| ek:3.16EUR |                                |                   |          |
| Aurica     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 521200197         | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 258809            | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 271272            | 5        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 274030            | 5        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 280363            | 5        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 285264            | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 290125            | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 275126            | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 280363-3385310110 | 1        |
| Bombastus  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 282916            | 7        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 20111202          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13108801          | 4        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030309          | 2        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 806212165         | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 8111205           | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 12236003          | 3        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 12236002          | 8        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 2112122165        | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11371903          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030305          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13019802          | 19       |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13018902          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | Int.Ch:318090     | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13199202          | 2        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 17121305          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13317903          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | Ch.-B.:13019802   | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030313          | 2        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 12236001          | 3        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B100902       | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 18035117          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 19114404          | 1        |
| Caelo      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 19114406          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|-----------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13019805            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13019802-3395310101 | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 12236005            | 5        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 1103011             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13019801            | 5        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030311            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030314            | 4        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13108802            | 11       |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 18046901            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 7341703             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 18035103            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 18035108            | 3        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 18035113            | 1        |
| Euro OTC  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 11030312            | 4        |
| Galke     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 20531               | 6        |
| Galke     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 22093               | 2        |
| Gehe      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B110104         | 1        |
| Gehe      | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13019803            | 1        |
| Hedinger  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 10121614            | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B110131         | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B160613         | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B120620         | 19       |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611A110104         | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B130314         | 3        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 5122013b            | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B1104104        | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B090306         | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B-120620        | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B-131206        | 1        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B110104         | 5        |
| Klenk     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B110929         | 2        |
| Bombastus | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 277597              | 6        |
| Phönix    | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 6611B130321         | 29       |
| Sanacorp  | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 13108803            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut mit Wurzel, ... | 10121602            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11217107            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11030311            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11217109            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 7031305             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11371904            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 1127102             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 13091305            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11371907            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 11371902            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 1137907             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 9011403             | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnkraut ohne Wurzel,... | 107063              | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363104            | 3        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 10024710            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 11003307            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 11003311            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363102            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363103            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363107            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12367916            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363109            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363108            | 2        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 12363110            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 13329705            | 1        |
| Caelo     | Löwenzahnwurzel, geschn.       | 13329708            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 14166502    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 15096601    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 15407703    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 16161308    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 15407703    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 13329702    | 10       |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 16161303    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 14166504    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 14376602    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 12363106    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 11003313    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 14166501    | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 14376603    | 1        |
| Galke                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 126302      | 1        |
| Galke                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 20658       | 1        |
| Caelo                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 1140317     | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A120208 | 6        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A110420 | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6101202     | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | A120606     | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | N130813     | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A160111 | 2        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621B170112 | 1        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621N130813 | 6        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A140114 | 3        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A140114 | 3        |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A120606 | 15       |
| Klenk                 | Löwenzahnwurzel, geschn. | 6621A141027 | 5        |
| noweda                | Löwenzahnwurzel, geschn. |             | 1        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11021707    | 1        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11134203    | 12       |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 4331b111205 | 1        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 13029302    | 25       |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11134205    | 3        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11134201    | 1        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 13029306    | 3        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11021709    | 2        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 13355801    | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Lungenkraut, geschn.     | 13029304    | 5        |
| Fagron                | Lungenkraut, geschn.     | Nachprüfung | 1        |
| Galke                 | Lungenkraut, geschn.     | 19511       | 4        |
| Klenk                 | Lungenkraut, geschn.     | 4331B111205 | 1        |
| Klenk                 | Lungenkraut, geschn.     | 4331A120813 | 1        |
| Richter               | Lungenkraut, geschn.     | P195884     | 1        |
| Caelo                 | Lungenkraut, geschn.     | 11134202    | 3        |

## M

| Lieferant | Substanz                   | Charge    | Spektren |
|-----------|----------------------------|-----------|----------|
| Fagron    | Macrogol 6000 Pulver, fein | 14J17-B01 | 1        |
| Fagron    | Macrogol 6000 Pulver, fein | 12J22-N02 | 1        |
| Fagron    | Macrogol 6000 Pulver, fein | 11G14-N03 | 1        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 9326211   | 2        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 9326213   | 2        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 10349305  | 1        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 1227501   | 1        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 12275701  | 2        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 10051301  | 1        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 10349308  | 1        |
| Caelo     | Mädesüßblüten, gerebelt    | 1225702   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 12275703            | 3        |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 12275704            | 4        |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 12275702            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 10349302            | 2        |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 10349307            | 2        |
| Caelo           | Mädesüßblüten, gerebelt     | 12275704-3372319032 | 1        |
| Klenk           | Mädesüßblüten, gerebelt     | A120312             | 1        |
| Kräuter Schulte | Mädesüßblüten, gerebelt     | 51369               | 1        |
| Kräuter Schulte | Mädesüßblüten, gerebelt     | 53473               | 1        |
| -               | Mädesüßkraut, geschn.       | 1511M-01685         | 1        |
| -               | Mädesüßkraut, geschn.       | 130849              | 1        |
| Anzag           | Mädesüßkraut, geschn.       | 10381604            | 5        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 10381602            | 3        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 10381601            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188704            | 2        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188703            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188803            | 10       |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 4912E-01685         | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188801            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188807            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188702            | 1        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188805            | 13       |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 12188806            | 3        |
| Caelo           | Mädesüßkraut, geschn.       | 62487517            | 1        |
| Galke           | Mädesüßkraut, geschn.       | 20358               | 1        |
| Sanacorp        | Mädesüßkraut, geschn.       | 4541A120313         | 2        |
| Weltecke        | Mädesüßkraut, geschn.       | 67010413            | 1        |
| Fagron          | Magnesiumaspartat-Dihydrat  | 17C21-B05-333111    | 1        |
| Anzag           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 120802501           | 1        |
| Anzag           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304003-01          | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 16094004            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11345606            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11345623            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 5210I-01828         | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141808            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141806            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354605            | 4        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141814            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1512I-01828         | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354613            | 4        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354608            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194707            | 4        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1. 02. 14           | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C004            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 16094014            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 17034304            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1108024-01          | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141803            | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141811            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354615            | 8        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354610            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354606            | 4        |
| Fagron          | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C003-281209     | 1        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354609            | 7        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354604            | 4        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194721            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141817            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354612            | 7        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12354618            | 2        |
| Caelo           | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11345624            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194706            | 3        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194713-3490312103 | 1        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12141807            | 3        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194702            | 3        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194713            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13064223            | 1        |
| Cealo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 112354615           | 1        |
| Cealo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11354615            | 1        |
| Euro OTC             | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1204017-01          | 1        |
| Euro OTC             | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1112013-01          | 2        |
| Euro OTC             | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1212013-01          | 3        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11K17-N10           | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12H21-N02           | 9        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12B16-N01           | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12D11-N01           | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 26061305            | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301C009-277802     | 4        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301C011-277803     | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301C012-277804     | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304c004-281210     | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C004-281210     | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C001-281211     | 2        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13411207            | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13B14-B01-287292    | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12h21-N02           | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301C10             | 3        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C002            | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | M1430               | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301c009-277802     | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301C10-277801      | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | M1555               | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12H21-N02           | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1304C003            | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | M1625               | 1        |
| Phönix/Euro          | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1208025-01          | 2        |
| stumpf               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 1301c012-277804     | 1        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 11345609            | 1        |
| Caelo                | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 13194701            | 1        |
| Fagron               | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | 12H21-No2           | 1        |
| unbekannt            | Magnesiumchlorid-Hexahydrat | unbekannt           | 1        |
| Anzag                | Maisgriffel, geschn.        | 274920              | 1        |
| Aurica/Phönix        | Maisgriffel, geschn.        | 520901387           | 1        |
| Bahnhof-Apotheke     | Maisgriffel, geschn.        | 20-121018           | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 282574              | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 285912              | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 276776              | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 81113a              | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 17001482            | 1        |
| Bombastus            | Maisgriffel, geschn.        | 19002817            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 10325902            | 2        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 10325906            | 7        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 10325904            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 10325907            | 4        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 10325905            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 280363              | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 11280404            | 2        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 13277201            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 13277202            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 13277207            | 1        |
| Caelo                | Maisgriffel, geschn.        | 11280405            | 11       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz               | Charge       | Spektren |
|-----------------------|------------------------|--------------|----------|
| Caelo                 | Maisgriffel, geschn.   | 13277205     | 1        |
| Caelo                 | Maisgriffel, geschn.   | 15226102     | 1        |
| Caelo                 | Maisgriffel, geschn.   | 15226103     | 1        |
| Gehe                  | Maisgriffel, geschn.   | 18041004     | 1        |
| Klenk                 | Maisgriffel, geschn.   | 5581A081204  | 1        |
| Klenk                 | Maisgriffel, geschn.   | 5581A111206  | 1        |
| Klenk                 | Maisgriffel, geschn.   | A110411      | 1        |
| Richter               | Maisgriffel, geschn.   | B189316      | 1        |
| Sana 21.10.14 Ek 3.57 | Maisgriffel, geschn.   | 13381603     | 2        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168901     | 3        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 11212711     | 3        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168903     | 10       |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168905     | 2        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168904     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168908     | 6        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 6051302      | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168907     | 3        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168912     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 27011402     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 11212707     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168906     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 13113304     | 3        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168909     | 6        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 13113303     | 3        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168902     | 1        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 12168910     | 8        |
| Caelo                 | Majorankraut, gerebelt | 9292602      | 1        |
| Caesar&lorenz,Phoenix | Majorankraut, gerebelt | 14181005     | 1        |
| Galke                 | Majorankraut, gerebelt | 22401        | 1        |
| Galke                 | Majorankraut, gerebelt | 23241        | 1        |
| Klenk                 | Majorankraut, gerebelt | 4881A101025  | 15       |
| Klenk                 | Majorankraut, gerebelt | A101025      | 2        |
| Klenk                 | Majorankraut, gerebelt | 4881A1311105 | 1        |
| Klenk                 | Majorankraut, gerebelt | 4881a101025  | 1        |
| Klenk                 | Majorankraut, gerebelt | 12345678     | 1        |
| Noweda                | Majorankraut, gerebelt | 4881A100929  | 3        |
| Wolf                  | Majorankraut, gerebelt | 163516       | 1        |
| Wolf                  | Majorankraut, gerebelt | B163516      | 6        |
| Wolf                  | Majorankraut, gerebelt | P232243      | 9        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 28061203     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 2131B120529  | 3        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 12310001     | 3        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 12310004     | 4        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 12310009     | 2        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 12310008     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 20111302     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 14073902     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 13174213     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 12153403     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 10290515     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 10290502     | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn. | 13174207     | 1        |
| Galke                 | Malvenblätter, geschn. | 17133        | 1        |
| Galke                 | Malvenblätter, geschn. | 21454        | 1        |
| Galke                 | Malvenblätter, geschn. | 21445        | 1        |
| Gehe                  | Malvenblätter, geschn. | 2131B110420  | 2        |
| Gehe                  | Malvenblätter, geschn. | 10290512     | 1        |
| Klenk                 | Malvenblätter, geschn. | 2131B10529   | 1        |
| Klenk                 | Malvenblätter, geschn. | 2131B130225  | 4        |
| Klenk                 | Malvenblätter, geschn. | B130225      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|-----------------------|------------------------------|---------------------|----------|
| Sanacorp              | Malvenblätter, geschn.       | 278925              | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn.       | 13174217            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblätter, geschn.       | 12310006            | 1        |
| Bombastus             | Malvenblüten, geschn.        | 273803              | 1        |
| Bombastus             | Malvenblüten, geschn.        | 13267304            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 20061201            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 10357902            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 11040106            | 4        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 8121202             | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 27021301            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187405            | 4        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187404            | 4        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187501            | 6        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187502            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13040402            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 18111303            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13267303            | 2        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13267302            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13351309            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13351307            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 10357904            | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13351301            | 2        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13351303            | 2        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 9311104             | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 13267301-3409310112 | 1        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187501-3414310132 | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Malvenblüten, geschn.        | 12187402            | 8        |
| Caesar & Loretz Gm... | Malvenblüten, geschn.        | 13267301            | 6        |
| Galke                 | Malvenblüten, geschn.        | 21119               | 1        |
| Gehe                  | Malvenblüten, geschn.        | 1501B110207         | 1        |
| Gehe                  | Malvenblüten, geschn.        | 1501B120508         | 6        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 10357908            | 2        |
| Caelo                 | Malvenblüten, geschn.        | 12187505            | 3        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1910211464          | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501B120427         | 10       |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501B111215         | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501B-120427        | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | B120427             | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | B130829             | 3        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501b111215         | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501B130829         | 3        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 150B111215          | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501B100408         | 1        |
| Nachprüfung 29.10.12  | Malvenblüten, geschn.        | C1316               | 1        |
| Klenk                 | Malvenblüten, geschn.        | 1501b110207         | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 11308802            | 2        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 11003611            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 11071311            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 15101306            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 15101312            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 11308807            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 14001402            | 1        |
| Caelo                 | Manna, gepulvert             | 14001408            | 1        |
| Galke                 | Manna, gepulvert             | 20669               | 1        |
| Galke                 | Manna, gepulvert             | 19784               | 1        |
| Noweda                | Manna, gepulvert             | 11170102            | 1        |
| Anzag                 | ek:8.77EUR<br>Manna, geschn. | 11308904            | 2        |
| 30.08.12              |                              |                     |          |
| Caelo                 | Manna, geschn.               | 11308901            | 2        |
| Caelo                 | Manna, geschn.               | 11308909            | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant      | Substanz            | Charge      | Spektren |
|----------------|---------------------|-------------|----------|
| Caelo          | Manna, geschn.      | 25111301    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 11041401    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 11061404    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 25071403    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 28101404    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 13041712    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219010    | 3        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15111738    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 11308907    | 2        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 13127003    | 5        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 11308911    | 2        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219005    | 1        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 14001303    | 3        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 14001310    | 3        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219003    | 3        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219008    | 3        |
| Klenk          | Manna, geschn.      | 5221A110817 | 1        |
| Klenk          | Manna, geschn.      | 5221A140210 | 4        |
| Klenk          | Manna, geschn.      | 5221A150107 | 2        |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219012    | 1        |
| Klenk          | Manna, geschn.      | 5221A120509 | 10       |
| Caelo          | Manna, geschn.      | 15219009    | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 296535      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 296193      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 299483      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 269499      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 280304      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 278379      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 282283      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 282034      | 2        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 279405      | 3        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 277720      | 3        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 278378      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 284420      | 1        |
| Bombastus      | Mariendistelfrüchte | 13122013a   | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189116    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 10270613    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 11126702    | 9        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 10270614    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 27111203    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 1126703     | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 11126701    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 1126705     | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 11126705    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189106    | 4        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189104    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189105    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189109    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189113    | 6        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189111    | 3        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189115    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 18111301    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 13326202    | 3        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 15409204    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12198107    | 1        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189107    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 12189108    | 4        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 11126703    | 2        |
| Caelo          | Mariendistelfrüchte | 1289112     | 1        |
| ebert u.jacobi | Mariendistelfrüchte | 287527      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|-----------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Galke                 | Mariendistelfrüchte              | 22187               | 4        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | 7180A090929         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | 7180A120725         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | A120725             | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | 7180A130219         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | 7180A132019         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelfrüchte              | 7180A110209         | 2        |
| Caelo                 | Mariendistelfrüchte              | 12189112            | 5        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10365604            | 4        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10315909            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10315911            | 4        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10315907            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 17121204            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10365601            | 4        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 1035911             | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 18041303            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | intch:318080        | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13130703            | 2        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 1313702             | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 30101306            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13130701            | 2        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13130704            | 5        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 10365605            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 62607127            | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13130701-3492411030 | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13386703-3543411013 | 1        |
| Caelo                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 13130702            | 3        |
| Euro OTC              | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701A-111207        | 1        |
| Gehe                  | Mariendistelkraut, geschn.       | 10365602            | 2        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701B130318         | 5        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 11041310            | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701B111117         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | B110728             | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701a111207         | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 2011402             | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701A100916         | 2        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 913E-01627          | 1        |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701A111207         | 11       |
| Klenk                 | Mariendistelkraut, geschn.       | 3701B120717         | 3        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 12133803            | 3        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 2141A120821         | 2        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 13061202            | 1        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 12133806            | 1        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 13118003            | 4        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 12133801            | 3        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 11091710            | 1        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 12133804            | 7        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 13118001            | 1        |
| Caelo                 | Mateblätter, geschn.             | 12133807            | 7        |
| Caesar & Loretz Gm... | Mateblätter, geschn.             | 13118002            | 10       |
| Galke                 | Mateblätter, geschn.             | 22365               | 1        |
| Klenk                 | Mateblätter, geschn.             | 2141A111213         | 16       |
| Klenk                 | Mateblätter, geschn.             | 2131A111213         | 1        |
| Klenk                 | Mateblätter, geschn.             | 2141A-111213        | 1        |
| Klenk                 | Mateblätter, geschn.             | 2141a111213         | 1        |
| Caelo                 | Meisterwurz wurzelstock, geschn. | 1210801             | 1        |
| Caelo                 | Meisterwurz wurzelstock, geschn. | 12101806            | 2        |
| Caelo                 | Meisterwurz wurzelstock, geschn. | 12101808            | 1        |
| Caelo                 | Meisterwurz wurzelstock, geschn. | 13132002            | 1        |
| Caelo                 | Meisterwurz wurzelstock, geschn. | 13341201            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo            | Meisterwurz Wurzelstock, geschn. | 12101807            | 2        |
| Galke            | Meisterwurz Wurzelstock, geschn. | 18411               | 1        |
| Galke            | Meisterwurz Wurzelstock, geschn. | 23074               | 1        |
| -                | Melissenblätter, geschn.         | 131146              | 1        |
| Alfred Galke     | Melissenblätter, geschn.         | D-NI-1-9516-BC      | 1        |
| Bahnhof-Apotheke | Melissenblätter, geschn.         | 17-120917           | 1        |
| Bombastus        | Melissenblätter, geschn.         | 270044              | 1        |
| Bombastus        | Melissenblätter, geschn.         | 271499              | 2        |
| Bombastus        | Melissenblätter, geschn.         | 277722              | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         |                     | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 1009                | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | CH.111111           | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032303            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032309            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032307            | 2        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032316            | 3        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032312            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 25021301            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032319            | 5        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 19041303            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 25061303            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 13030805            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 14111319            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 24011407            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 13214705            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 13214720            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 10310919            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032318            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 13030803            | 2        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 2161a121009         | 1        |
| galke            | Melissenblätter, geschn.         | 20867               | 1        |
| Gehe             | Melissenblätter, geschn.         | 12032314            | 4        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A121206         | 2        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A151209         | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 111207              | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2807211503          | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A111207         | 15       |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A110818         | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 27091201            | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A120718         | 11       |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A121009         | 14       |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A121009/PN:1198 | 1        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A121029         | 4        |
| Klenk            | Melissenblätter, geschn.         | 2161A101216         | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 13214707            | 1        |
| Caelo            | Melissenblätter, geschn.         | 12032310            | 1        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 22E02-F04           | 1        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 21003277020         | 2        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 22E02-F04-382620    | 1        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 21003277024         | 3        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 23A25-F02-384702    | 1        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 23A25-F02-384698    | 1        |
|                  | Methadonhydrochlorid             | 23001353006         | 1        |
| Fagron           | Methadonhydrochlorid             | 18G02-B02-355989    | 9        |
| Bombastus        | Methadonhydrochlorid             | 14C24-B01-292858    | 6        |
| ca               | Methadonhydrochlorid             | 18132403            | 11       |
| Caelo            | Methadonhydrochlorid             | 15244702            | 1        |
| Caelo            | Methadonhydrochlorid             | 16135312            | 3        |
| Caelo            | Methadonhydrochlorid             | 16135311            | 4        |
| Caelo            | Methadonhydrochlorid             | 1081801             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------|----------------------|------------------|----------|
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 10076407         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 11227507         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12171907         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12171902         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12171914         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17011406         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12344818         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12344819         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 13266502         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 13266511         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244705         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244710         | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244701         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244717         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244715         | 3        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244718         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135308         | 5        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135307         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135303         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135305         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135301         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 28041725         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135310         | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 28061702         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135315         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135317         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135324         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135329         | 12       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1613529          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 7091708          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 25111701         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239502         | 3        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1729504          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 2912161          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135323         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239507         | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 23021802         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239510         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239501         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17051801         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1723             | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239518         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239514         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1816601          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18186601         | 12       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1723509          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 177239518        | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 3111806          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18186608         | 11       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19011913         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 31011901         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132406         | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132413         | 11       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18c01b05350572   | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18g02-b02-355992 | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18g02-b02355992  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 191494001        | 9        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149409         | 3        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19000787001      | 9        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149404         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge              | Spektren |
|-----------|----------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21000271013         | 3        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21003277011         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21003277014         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239506            | 11       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244720            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 20170728/Ma2        | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149407            | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21000271019         | 6        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244713            | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 191494003           | 12       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19000787016         | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18186601P-181001-4  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132405P-190225-10 | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132413P-190916-1  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149402P-191223-1  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132405P-190527-1  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19000787001P2006221 | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149406P-200323-2  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132413P-190709-2  | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21003277006         | 13       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 57(18132413)        | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 61(19000787001)     | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 14C24-B01-292860    | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | M260813             | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 11021904            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132408/           | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19000787002         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132408            | 17       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 1327H051            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 13266521            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149406            | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135325            | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 18132405            | 5        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19000824003         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149403            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 190603141F          | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 13266515            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135327            | 12       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135322            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-339523    | 8        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239512            | 12       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 58(18132417)        | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21000271007         | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21003277009         | 5        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135302            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135318            | 8        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135326            | 11       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135325, 170814MHC | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135332            | 11       |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 172329504           | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135328            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 180219MC/17239506   | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 17239503            | 4        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19149402            | 9        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-3645508   | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 21003277001         | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 12344802            | 1        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 15244709            | 2        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 16135330            | 5        |
| Caelo     | Methadonhydrochlorid | 171920-0004         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz             | Charge                 | Spektren |
|-----------------------|----------------------|------------------------|----------|
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 18132412               | 11       |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 13266514               | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 15I24-B07-317266       | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-323184       | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 18132409               | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 190000787013           | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 21000271004            | 2        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 220901smi//21000271019 | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | L0T067055              | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 70925                  | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12171906               | 2        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12344816               | 3        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 13266501               | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 13266505               | 4        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 13266518               | 3        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 15215501               | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 15244704               | 4        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 15244706               | 3        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 16208016               | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 17239508               | 3        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 18186604               | 4        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 18132404               | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 18186607               | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 18132407               | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 18132417               | 13       |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 18186605               | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 18132416               | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 19000787003            | 6        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 19000824004            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 19000787005            | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271002            | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 19000787013            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271009            | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271011            | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271012            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271017            | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21000271010            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21003277015            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Methadonhydrochlorid | 21003277010            | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH/ | Methadonhydrochlorid | 191494                 | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Methadonhydrochlorid | 19000787012            | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Methadonhydrochlorid | 18186603               | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Methadonhydrochlorid | 19149405               | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Methadonhydrochlorid | 19000787004            | 5        |
| Cordes/Alia           | Methadonhydrochlorid | 19000787008            | 8        |
| Dr. Wolff             | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02              | 1        |
| Ebert-Jacobi          | Methadonhydrochlorid | 16135306               | 1        |
| Euro OTC              | Methadonhydrochlorid | 14C24-B01              | 2        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 21G14-F06-379152       | 2        |
| Faagron               | Methadonhydrochlorid | 1437H011               | 1        |
| Fagro/ Noweda         | Methadonhydrochlorid | 17/15-B02-339527       | 1        |
| Fagro//Noweda         | Methadonhydrochlorid | 15/24-B07-317267       | 1        |
| Fagro/Jenne           | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-339525       | 2        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 12B21N03               | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 11G11-N02              | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 17115-B02-339521       | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 12H07-N07              | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 20130912-6             | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 12H07-N05              | 4        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1213E-02949            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 9041306           | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 171920-0009       | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1225H008          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13B06-N02         | 5        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13F17-N02         | 6        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 25091307          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 414022-1-P        | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 11D07-N09         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13I24-B06-286908  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 25091406          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13J24-B06-286907  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1327h051          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 14C24-B01-292857  | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 4031517           | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 14H15-B01-299381  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 29051502          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15B24-B02-304724  | 6        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 8081501           | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1437H012          | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13J24-B06-286906  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15E29-B02-313031  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13J24B06286910    | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1514H042          | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 2877              | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1608H002          | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-323185  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16K01-B04-329933  | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16K01B04          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16K01-B04-329934  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16K01-B04         | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17C24-B05-334309  | 6        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16-k01-B04-329937 | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-339529  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17c24b05334309    | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-339521  | 6        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17/15-B02-339521  | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15/24-B07-313517  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17 15-B02-339521  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-343153  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-343153  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 339527            | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17/15-B02-343153  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17105-B02         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02         | 7        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18G02B02351285    | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1801h11           | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-343150  | 5        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1801h011          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-355993  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-355994  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18c01-b05-350572  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18gb02-35599202-  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16K01-B04-329936  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-339528  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364518  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17/15-B02-343150  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364519  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364516  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18C01-B05-350572  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03_364513  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz             | Charge            | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------------|----------|
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1914H016          | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20D09F05          | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05         | 5        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05-370759  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05-370755  | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21A06-F01-376497  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21A06-F01         | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21G14-F06         | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1814H016          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 2117H030          | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21G14-F06-379151  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 13J24-B06-286908  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | F04-3825003       | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21H25-F02-380953  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1409H043          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18C01-B05-346737  | 7        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18C01-B05-350573  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03         | 7        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20D09-F05-370590  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05-370758  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21G14-F06-379154  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21H25-F02-380291  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15E29-B02-313098  | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15B24-B02-313097  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17c24-bo5334311   | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17115-B02-343154  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15E29_B02_309070  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1316H037          | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17115-B02         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17C24-B05-335712  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1715-B02-343151   | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 211BH003          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15I24-B07         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-323186  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17C24-B05-334311  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-351285  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19149401          | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364517  | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20D09-F05-370589  | 4        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364560  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05-370757  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21A06-F02-376492  | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21A06-F02         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16f24-b02-323184  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17C24-B05-335711  | 11       |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 17I15W02          | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 350571            | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 21002144002       | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16k01-b04-329933  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 12A05-No2         | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 14H15-B01-299382  | 6        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 15E29-B02-309070  | 2        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 1715-B02-339523   | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 18C01-B05-350571  | 11       |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364514  | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 19D9-B03-364514   | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-323182  | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-326207  | 3        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 170427MH/1608H002 | 1        |
| Fagron    | Methadonhydrochlorid | 16F24-B02-329935  | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz             | Charge           | Spektren |
|-----------------------|----------------------|------------------|----------|
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1801H011         | 3        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-355991 | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1847H015         | 5        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03_364514 | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 14H15-B01        | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 17C24-B-335711   | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 20A09F05         | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364558 | 4        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | B03-3645508      | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1718H028         | 14       |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1718H028         | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 17/15-B02        | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364559 | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 200000000        | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | F05-3714709      | 2        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 20D09-F05        | 3        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | F05-3705809      | 3        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 22E02-F04-382503 | 2        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 12b21-n03        | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 16B16-B02-318420 | 3        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02        | 8        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1715-B02-339525  | 2        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 15-B02-339525    | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 1715-B02-343150  | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 15-B02-343150    | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-355990 | 8        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 19D09-B03-364513 | 9        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 18G02-B02-35590  | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 20A09-F05-371479 | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 16K01-B04-329937 | 2        |
| Gatt-Koller           | Methadonhydrochlorid | 1801702          | 1        |
| gehe                  | Methadonhydrochlorid | 16135316         | 4        |
| Gehe                  | Methadonhydrochlorid | 17115-B02-339523 | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 21003277005      | 1        |
| Gehe/Noweda           | Methadonhydrochlorid | 16135319         | 3        |
| Hedinger/ Sanacorp    | Methadonhydrochlorid | 15215505         | 3        |
| Jenne                 | Methadonhydrochlorid | 15B24-B02        | 1        |
| Klosterring           | Methadonhydrochlorid | 17I15-B02-343151 | 4        |
| L30                   | Methadonhydrochlorid | 67055            | 25       |
| noweda                | Methadonhydrochlorid | 3072001          | 1        |
| Noweda                | Methadonhydrochlorid | 20a09f05370755   | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 17c24-b05        | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12171918         | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12344812         | 2        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12344807         | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 12344814         | 2        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 13266504         | 2        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 17C24-B05        | 2        |
| Euro OTC              | Methadonhydrochlorid | 16135304         | 5        |
| Phoenix               | Methadonhydrochlorid | 16125317         | 1        |
| Phönix                | Methadonhydrochlorid | 16135309         | 3        |
| Phönix                | Methadonhydrochlorid | 2100327706       | 1        |
| Caelo                 | Methadonhydrochlorid | 17239504         | 8        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | 16F24B02323184   | 2        |
| Sanacorp              | Methadonhydrochlorid | 12171913         | 1        |
| Sanacorp              | Methadonhydrochlorid | 12344806         | 2        |
| Siegfried Ltd         | Methadonhydrochlorid | 12B21-N03        | 1        |
| Siegfried Ltd, Div... | Methadonhydrochlorid | 15244712         | 1        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | F05-3707509      | 3        |
| Fagron                | Methadonhydrochlorid | F01-3764907      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                  | Charge              | Spektren |
|-----------------------|---------------------------|---------------------|----------|
| Siegfried Ltd. Dev... | Methadonhydrochlorid      | 17186104            | 1        |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      | 70873               | 1        |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      |                     | 2        |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      | 67047               | 2        |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      | 56(070245)          | 1        |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      | 70245               | 86       |
| Th. Geyer             | Methadonhydrochlorid      | 70246               | 1        |
| VDL;87,00EUR;08.09.14 | Methadonhydrochlorid      | 12344821            | 1        |
| ZL                    | Methadonhydrochlorid      | 70617               | 18       |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 9238107             | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 12H28-N06           | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 3455360             | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 13184801            | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 12H28-No6           | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 9238109             | 1        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 9238106             | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 12H28_N06           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13H28-N03           | 2        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 1989                | 2        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13G03N11            | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13H28-No3           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13G03-N011          | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13G03-N11           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13H28-N03           | 18       |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13H28-N03-0161-1030 | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 12-17-N050109-140   | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 12D19-N01           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13H28-N03           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 13G03-N11           | 1        |
| Fagron                | Methylrosaniliniumchlorid | 12I17-N05           | 1        |
| Noweda                | Methylrosaniliniumchlorid | 9238104             | 1        |
| Noweda                | Methylrosaniliniumchlorid | 12H28-N06           | 1        |
| Noweda                | Methylrosaniliniumchlorid | 2159                | 2        |
| Caelo                 | Methylrosaniliniumchlorid | 12/17-N05           | 1        |
| phönix                | Methylrosaniliniumchlorid | 13184811            | 1        |
| Fagron                | Midazolam                 | 14C12-B31-313222    | 1        |
| Fagron                | Midazolam                 | 16J03-B09-326963    | 1        |
|                       | Midazolamhydrochlorid     | 21B03-F50-384281    | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 2061508             | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 15224603            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 15224607            | 2        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 15224614            | 2        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 14339002            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 15224616            | 3        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 16290605            | 10       |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 17168001            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 17168009            | 4        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 192213002           | 5        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 11184705            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 17168005            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 143339009           | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 20002613002         | 6        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 2100053006          | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 15224605            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 14339009            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 83600116001         | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 14339015            | 2        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 17168006            | 7        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 71680091            | 1        |
| Caelo                 | Midazolamhydrochlorid     | 20002613004         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                        | Charge           | Spektren |
|-------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| Caesar & Loretz GmbH    | Midazolamhydrochlorid           | 20002613009      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Midazolamhydrochlorid           | 21000038007      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Midazolamhydrochlorid           | 21003167002      | 8        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Midazolamhydrochlorid           | 21003167008      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Midazolamhydrochlorid           | 21003167004      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Midazolamhydrochlorid           | 2100003807       | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Midazolamhydrochlorid           | 21000038005      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Midazolamhydrochlorid           | 17168007         | 7        |
| Eurho/Phoenix           | Midazolamhydrochlorid           | 12L17-N10        | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 9D27-N01         | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 11A31-N01        | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 15H04-B03-314396 | 9        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 400101           | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 940112           | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18B28-B05-354856 | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 17K21-B05-347538 | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18F19-B02        | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18F19-B02-354857 | 4        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18F19B02         | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20D21-F02        | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20D21-F02-370326 | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 14H05-B08-297982 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20F11-F04-374727 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18F19B02-354857  | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 16C14-B12-332469 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 18B28-B05        | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 19I25-F03-365483 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20D21-F02-370327 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | F01-3747208      | 2        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20124-F01-374730 | 1        |
| Fagron                  | Midazolamhydrochlorid           | 20I24-F01-374728 | 1        |
| JENNE                   | Midazolamhydrochlorid           | 17168003         | 5        |
| Noweda                  | Midazolamhydrochlorid           | 17168011         | 4        |
| Noweda                  | Midazolamhydrochlorid           | 2100003805       | 1        |
| Noweda                  | Midazolamhydrochlorid           | 21000535006      | 1        |
| Anzag                   | ek:2,64EUR Mistelkraut, geschn. | 10273417         | 1        |
| 16.07.12                |                                 |                  |          |
| Aurica/Phönix           | Mistelkraut, geschn.            | 6110801          | 1        |
| Bombastus               | Mistelkraut, geschn.            | 277432           | 2        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 29061201         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 10273412         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 10081205         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 10091201         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11294003         | 2        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 23111204         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 10273418         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 10273420         | 5        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 12011301         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11266704         | 14       |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11021303         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11266708         | 8        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11266705         | 3        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 18031303         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 11266710         | 7        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 6061306          | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 17061304         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 26071302         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 29071302         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 29081302         | 1        |
| Caelo                   | Mistelkraut, geschn.            | 28101304         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant    | Substanz                       | Charge               | Spektren |
|--------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 29101302             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 20121303             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 27121305             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 24011401             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 14292506             | 2        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 14292514             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266714             | 4        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266703             | 3        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266712-3450311162  | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266702             | 4        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 10273407             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11294004             | 5        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 3813E-01695          | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 4313E-01695          | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266713             | 2        |
| Galke        | Mistelkraut, geschn.           | 20328                | 1        |
| Galke        | Mistelkraut, geschn.           | 22012                | 2        |
| Gesundform   | Mistelkraut, geschn.           | 216482               | 1        |
| Haustee      | Mistelkraut, geschn.           | 57010507             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11294005             | 15       |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A120507          | 2        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A110816          | 2        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 1512211695           | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 2901311695           | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 110816               | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A130307          | 7        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A121122          | 11       |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4961A120419          | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691a130307          | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A-120507         | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691a121122          | 1        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A121122-35454110 | 1        |
| Noweda       | Mistelkraut, geschn.           | 11294001             | 1        |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266709             | 10       |
| Caelo        | Mistelkraut, geschn.           | 11266712             | 8        |
| Klenk        | Mistelkraut, geschn.           | 4691A120419          | 6        |
| Spangropharm | Mistelkraut, geschn.           | 10273408             | 1        |
| Caelo        | Molekulardestilliertes Glyc... | 11160012             | 1        |
| Noweda       | Molekulardestilliertes Glyc... | 11160010             | 1        |
| Berkel AHK   | Mönchspfefferfrüchte           | 14194401             | 4        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 11026309             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12016909             | 4        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12016902             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12016908             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12274010             | 10       |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12274008             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12274009             | 3        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12274014             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 13193401             | 2        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 13193403             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 1513546              | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 13193407             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 13193410             | 2        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 14194408             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 15318702             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 15318705             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 15318718             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 9245308              | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 12274002             | 1        |
| Caelo        | Mönchspfefferfrüchte           | 13193406             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz             | Charge       | Spektren |
|--------------------|----------------------|--------------|----------|
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 15065105     | 1        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 11026318     | 1        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 12274013     | 2        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 3413A-03015  | 1        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 80175158     | 2        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 12016905     | 2        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 13193404     | 1        |
| Gutenberg-Apotheke | Mönchspfefferfrüchte | 61765        | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | A120803      | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 7110N090701  | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | A110614      | 3        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 7110A120803  | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 7110A110614  | 2        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | A130613      | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 7110N150121  | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 7110A130613  | 1        |
| Klenk              | Mönchspfefferfrüchte | 12274007     | 3        |
| Sanacorp           | Mönchspfefferfrüchte | 12274006     | 3        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 12274003     | 4        |
| Caelo              | Mönchspfefferfrüchte | 12274012     | 1        |
| 04655198           | Morphinhydrochlorid  | 2003757008   | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 12318101     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 13081310     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 12104409     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 14238604     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199705     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199705Nr.2 | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199705Nr.3 | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199711     | 4        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 14238619     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199709     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 1543904      | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15439409     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15439406     | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 13125208     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15439405     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15439402     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184602     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184605     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 14081701     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184610     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184609     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 15199707     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184614     | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184607     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 18188603     | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 118188607    | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 18188611     | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 48188601     | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 18188612     | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 193085002    | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 193085007    | 9        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 193085009    | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 193085012    | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 20001998002  | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 20003757003  | 2        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 20003757010  | 3        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 1818866      | 1        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 16184613     | 7        |
| Caelo              | Morphinhydrochlorid  | 18188602     | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz            | Charge           | Spektren |
|-----------------------|---------------------|------------------|----------|
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 12104403         | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 15439413         | 2        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 17258002NR:51/18 | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 14055084         | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 193085008        | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 18188614         | 6        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 193085014        | 2        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 13125206         | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 15199713         | 1        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 17258002         | 6        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 18188606         | 5        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 15199711(1)      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 15199711(2)      | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 15199712         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 15199711         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 18188607         | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 18188610         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 18188617         | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 18188613         | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 193085003        | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 193085006        | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 20003757001      | 4        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 193085005        | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 20003757004      | 9        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 20003757002      | 2        |
| Caesar & Loretz GmbH  | Morphinhydrochlorid | 20003757006      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Morphinhydrochlorid | 20003757008      | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 11A27-N04        | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 12E10N04         | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 13D09-N04        | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 15A12-B04-303137 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 15J27_B01_316889 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 16D21-B02-322087 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 17F22-B01-338170 | 2        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 18F11-B03-361065 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 18B26-B04-351286 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 20E28-F06-372132 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 12E10-N04        | 2        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 17C24-B03-334287 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 15/09-B08-312693 | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 15I09-B08-312693 | 2        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | B02-3220808      | 1        |
| Fagron                | Morphinhydrochlorid | 13H22-N12        | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | PH120087         | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | 1415E-01879      | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | 2615M-01879      | 1        |
| Jenne                 | Morphinhydrochlorid | 20001998001      | 1        |
| Phoenix               | Morphinhydrochlorid | 18F11-B03-357051 | 2        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 14238617         | 1        |
| Phönix                | Morphinhydrochlorid | 18188601         | 4        |
| Sanacorp              | Morphinhydrochlorid | 16184612         | 2        |
| Caelo                 | Morphinhydrochlorid | 15439411         | 1        |
| Synop                 | Morphinhydrochlorid | 15I09-B08        | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | 4117A-01879      | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | 3518M-01879      | 1        |
| Th. Geyer             | Morphinhydrochlorid | 67036            | 5        |
| Caelo                 | Morphinsulfat       | 17331507         | 1        |
| Caelo                 | Morphinsulfat       | 17331510         | 4        |
| Caelo                 | Muskatnüsse         | 12376805         | 1        |
| Caelo                 | Muskatnüsse         | 12376802         | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge      | Spektren |
|-----------|-------------------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 12102305    | 2        |
| Galke     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 22739       | 1        |
| Klenk     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | A130304     | 2        |
| Klenk     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 7325A120903 | 2        |
| Klenk     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 7325A130304 | 1        |
| Klenk     | Muskatnuß, gepulvert (Gewürz) | 7325A130515 | 1        |
| Caelo     | Mutterkraut, geschn.          | 12380204    | 1        |
| Caelo     | Mutterkraut, geschn.          | 12380203    | 5        |
| Sanacorp  | Mutterkraut, geschn.          | 12380201    | 2        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 11276810    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 11276806    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 11277111    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12269901    | 2        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12269907    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 25071404    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 28101401    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 30121413    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12269913    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 14347509    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 15021410    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 15312606    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12269904    | 4        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 14244602    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 11277111    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12244404    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 12244406    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 11277105    | 1        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 13108701    | 2        |
| Caelo     | Myrrhe                        | 15021402    | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3351A121004 | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3351A130902 | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3351A120514 | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3355B140723 | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3355B161010 | 1        |
| Klenk     | Myrrhe                        | 3351A160330 | 4        |
| phönix    | Myrrhe                        | 15021411    | 1        |
| phönix    | Myrrhe                        | 3351a160330 | 1        |

## N

| Lieferant       | Substanz                   | Charge          | Spektren |
|-----------------|----------------------------|-----------------|----------|
| Euro OTC        | Natriumalginat             | 1509036-01      | 1        |
| Fagron          | Natriumalginat             | 14G22-B99       | 1        |
| phönix          | Natriumalginat             | 11509036-02     | 1        |
| Sigma-Aldrich   | Natriumbutyrat             | Lot. 091M-5302V | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 11254706        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 11254708        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 12239810        | 2        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 80136179        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 13036907        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 13036909        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 13036910        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 13036902        | 2        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 12239806        | 1        |
| Caelo           | Natriumcarbonat-Decahydrat | 80136428        | 1        |
| Phönix          | Natriumcarbonat-Decahydrat | 13036904        | 2        |
| Alliance        | Natriumhydrogencarbonat    | 12324704        | 1        |
| Fagron          | Natriumhydrogencarbonat    | 12G11-N03       | 7        |
| Anzag/ Hedinger | Natriumhydrogencarbonat    | 206027          | 1        |
| Caelo           | Natriumhydrogencarbonat    | 11304813        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                | Charge            | Spektren |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|----------|
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 8101203           | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12132204          | 7        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12132219          | 8        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 1203030-1         | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12356303          | 3        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12324725          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12324708          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12356401          | 4        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13060117          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13186704          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12356403          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12356407          | 2        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13234004          | 2        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 6011404           | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13234005          | 4        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13234007          | 4        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13234202          | 3        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13390520          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13234205          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12132503          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 15328602          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13101706          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 11304802          | 2        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13186706          | 2        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 1234702           | 2        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12109204          | 3        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13060103          | 8        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 3012Q-01892       | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13060120          | 5        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13390505          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 13186721          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 11304809          | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 12132203          | 3        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat | 1219204           | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Natriumhydrogencarbonat | 13060102          | 1        |
| Eu Rho                | Natriumhydrogencarbonat | 1203030-01        | 8        |
| Euro OCT              | Natriumhydrogencarbonat | 1307017-01        | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 120303001         | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 120800801         | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1012011-01        | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1109029-01        | 8        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1012011           | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1208008-01        | 9        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1304017-02        | 2        |
| euroho/gehe           | Natriumhydrogencarbonat | 123030-02         | 1        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1104013-01        | 2        |
| Euro OTC              | Natriumhydrogencarbonat | 1304017-01        | 5        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 11K25-N05         | 3        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 12D11-No2         | 1        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 13D29-N09         | 4        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 11/12-N16         | 1        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 11I12-N16         | 3        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 12D11-N02         | 9        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 13G11-N03         | 2        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | RBA3421100        | 3        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | RBA3651200        | 1        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat | 4413I01892        | 1        |
| Finze                 | Natriumhydrogencarbonat | Pr.Nr.4311Q-01892 | 1        |
| fischar               | Natriumhydrogencarbonat | 6522101           | 6        |
| Fischer/VDL           | Natriumhydrogencarbonat | 6521111           | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|-----------------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Gehe                  | Natriumhydrogencarbonat         | 11078315    | 1        |
| Gehe                  | Natriumhydrogencarbonat         | 1203030-02  | 8        |
| Gehe                  | Natriumhydrogencarbonat         | 12k09-N05   | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat         | 13186711    | 1        |
| Phönix                | Natriumhydrogencarbonat         | 13186705    | 4        |
| Phönix                | Natriumhydrogencarbonat         | 13390515    | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat         | 12324702    | 7        |
| Caelo                 | Natriumhydrogencarbonat         | 12109205    | 6        |
| Fagron                | Natriumhydrogencarbonat         | 13B18-N03   | 6        |
| Caelo                 | Natriumhydroxid Plätzchen       | 15312102    | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydroxid Plätzchen       | 11070821    | 1        |
| Fagron                | Natriumhydroxid Plätzchen       | 12E02-N15   | 1        |
| Fagron                | Natriumhydroxid Plätzchen       | 13F06-N02   | 3        |
| Fagron                | Natriumhydroxid Plätzchen       | 13k22-no5   | 1        |
| Caelo                 | Natriumhydroxid Plätzchen       | 12368105    | 1        |
| Alliance healthcare   | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12L05-N04   | 2        |
| Bombastus             | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11H04-N06   | 1        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 613I-01914  | 1        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13D24-N12   | 2        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13H01-B01   | 1        |
| AHD                   | Natriummonohydrogenphosphat...  | 112345013   | 1        |
| Alliance              | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12256606    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 1169315     | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 9302613     | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11169315    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345001    | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345004    | 7        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345007    | 3        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345013    | 6        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 71199028    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345016    | 7        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 83002059    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12256602    | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11169309    | 3        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11169303    | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12345025    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | AKD7        | 1        |
| Caesar&loretz,Anzag   | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12256606    | 3        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11K30-N01   | 1        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 2111E-01914 | 1        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 1513I-01914 | 1        |
| Fagron                | Natriummonohydrogenphosphat...  | B44888A     | 1        |
| gebepfarm             | Natriummonohydrogenphosphat...  | 20160909-2  | 1        |
| ICHTHYOL-GESELLSCHAFT | Natriummonohydrogenphosphat...  | Caelo       | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109002    | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109106    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 10135304    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109109    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13028103    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 11109513    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109108    | 2        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13028001    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 72006059    | 1        |
| Gehe                  | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109001    | 2        |
| Jenne                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 12109003    | 3        |
| Phönix                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 1302800,    | 1        |
| Phönix                | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13028101    | 1        |
| Caelo                 | Natriummonohydrogenphosphat...  | 13028003    | 1        |
| Caelo                 | Natriumperborat, wasserhaltiges | 13050801    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                        | Charge      | Spektren |
|-----------------|---------------------------------|-------------|----------|
| Caelo           | Natriumperborat, wasserhaltiges | 13050807    | 1        |
| Caelo           | Natriumperborat, wasserhaltiges | 13050805    | 1        |
| Aldrich         | Natriumpropionat                | U02796-056  | 1        |
| Caaelo          | Natriumsulfat-Decahydrat        | 11294603    | 2        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 18101202    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157001    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 11012207    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12256902    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 70706387    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157011    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157007    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157006    | 3        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157013    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 205026      | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157012    | 18       |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 61599506    | 1        |
| EuRho           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 1210005-01  | 2        |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat        | 121000502   | 2        |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat        | 1108035-01  | 3        |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat        | 1108035-02  | 2        |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat        | 1210005-02  | 2        |
| Euro OTC        | Natriumsulfat-Decahydrat        | 4312I-01920 | 1        |
| Fagron          | Natriumsulfat-Decahydrat        | 1464        | 1        |
| Fagron          | Natriumsulfat-Decahydrat        | 2134        | 1        |
| fargon/Sanacorp | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12H31-N04   | 1        |
| Gehe            | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12257902    | 6        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12157005    | 13       |
| Hedinger/Phönix | Natriumsulfat-Decahydrat        | 205025      | 1        |
| nachprüfung     | Natriumsulfat-Decahydrat        | C1069       | 1        |
| Unisan          | Natriumsulfat-Decahydrat        | 11294605    | 1        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 11012210    | 2        |
| Caelo           | Natriumsulfat-Decahydrat        | 12257901    | 1        |
| Caelo           | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 80426288    | 1        |
| Caelo           | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 26041302    | 1        |
| Fagron          | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 13092013E   | 1        |
| Fagron          | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 12F20-N20   | 1        |
| Fagron          | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 12F20-N10   | 1        |
| Fagron          | Natriumthiosulfat Pentahydrat   | 3313U-01922 | 1        |
| Galke           | Nelkenwurzkräut, geschn.        | 20881       | 1        |
| Kräuter Schulte | Nelkenwurzkräut, geschn.        | 51737       | 1        |

## O

| Lieferant      | Substanz                 | Charge        | Spektren |
|----------------|--------------------------|---------------|----------|
| Alliance       | Odermennigkraut, geschn. | 11374004      | 5        |
| Anzag 05.12.12 | Odermennigkraut, geschn. | 11374002      | 3        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 10325502      | 2        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 10325505      | 1        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 12382903      | 1        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 1137407       | 1        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 11374005      | 2        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 12382901      | 3        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 3481-A-110324 | 1        |
| Caelo          | Odermennigkraut, geschn. | 11374006      | 6        |
| Celo           | Odermennigkraut, geschn. | 11374003      | 1        |
| Galke          | Odermennigkraut, geschn. | 2002          | 1        |
| Herbasinica    | Odermennigkraut, geschn. | 11374007      | 1        |
| Klenk          | Odermennigkraut, geschn. | 3481C120508   | 1        |
| Noweda         | Odermennigkraut, geschn. | 9300106       | 1        |
| Noweda         | Odermennigkraut, geschn. | 10325503      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant  | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Sino Phyto | Odermennigkraut, geschn.    | 12382905    | 5        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 20111207    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 31121203    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 2221B121112 | 16       |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 12225702    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 21061304    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 28101305    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 12225704    | 3        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 13258804    | 3        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 2221A110825 | 2        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 11212901    | 1        |
| Klenk      | Orthosiphonblätter, geschn. | 2221B121112 | 1        |
| Klenk      | Orthosiphonblätter, geschn. | 2221B110718 | 6        |
| Klenk      | Orthosiphonblätter, geschn. | B110718     | 1        |
| Klenk      | Orthosiphonblätter, geschn. | B121112     | 3        |
| Klenk      | Orthosiphonblätter, geschn. | 17121304    | 1        |
| Caelo      | Orthosiphonblätter, geschn. | 13258802    | 2        |
| VDL        | Orthosiphonblätter, geschn. | 2221B101213 | 1        |
| Caelo      | Oxycodonhydrochlorid        | 17270202    | 2        |
| Caelo      | Oxycodonhydrochlorid        | 12268912    | 1        |
| Caelo      | Oxycodonhydrochlorid        | 15220205    | 1        |

**P**

| Lieferant | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Pappelknospen                | 12027506            | 1        |
| Caelo     | Pappelknospen                | 70864257            | 1        |
| Klenk     | Pappelknospen                | 3260A120828         | 1        |
| Caelo     | Pappelknospen                | 12027504            | 1        |
| an        | Passionsblumenkraut, geschn. | 13141212            | 1        |
| Anzag     | Passionsblumenkraut, geschn. | 1207211669          | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 11049116            | 4        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031703            | 2        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031704            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 11049108            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 1011A-01669         | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031701            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031715            | 7        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031716            | 3        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031712            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12101301            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 13141201            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 15085105            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031706            | 3        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 11049111            | 1        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 13141202            | 7        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031710            | 13       |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031705            | 4        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 13141205            | 4        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031714            | 2        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 12031717            | 9        |
| Caelo     | Passionsblumenkraut, geschn. | 13141203            | 2        |
| Klenk     | Passionsblumenkraut, geschn. | 4231A120329         | 2        |
| Klenk     | Passionsblumenkraut, geschn. | A120329             | 2        |
| Klenk     | Passionsblumenkraut, geschn. | 4231A-110913        | 1        |
| Caelo     | Petersilienfrüchte           | PrüfNr. 2814A-01550 | 1        |
| Klenk     | Petersilienfrüchte           | 7370A091120         | 2        |
| Klenk     | Petersilienfrüchte           | 7370A09120          | 1        |
| Caelo     | Petersilienkraut, gerebelt   | 12376601            | 2        |
| Caelo     | Petersilienkraut, gerebelt   | 51978126            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                    | Charge         | Spektren |
|-----------|-----------------------------|----------------|----------|
| Caelo     | Petersilienkraut, gerebelt  | 12376603       | 2        |
| Caelo     | Petersilienkraut, gerebelt  | 12376602       | 2        |
| Caelo     | Petersilienwurzel, geschn.  | 12080309       | 1        |
| Caelo     | Petersilienwurzel, geschn.  | 12080304       | 1        |
| Caelo     | Petersilienwurzel, geschn.  | 13156003       | 1        |
| Caelo     | Petersilienwurzel, geschn.  | 13156005       | 1        |
| Gahlke    | Petersilienwurzel, geschn.  | 20872          | 1        |
| Gehe      | Petersilienwurzel, geschn.  | 6441A110210    | 3        |
| Klenk     | Petersilienwurzel, geschn.  | 6441A150811    | 1        |
| Klenk     | Petersilienwurzel, geschn.  | 6441A120606    | 5        |
| Klenk     | Petersilienwurzel, geschn.  | 6441A121024    | 4        |
| Klenk     | Petersilienwurzel, geschn.  | 6441A120283    | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 266772         | 2        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 275295         | 3        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 246514         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 272956         | 3        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 279634         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 279214         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 281282         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 281043         | 3        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 271499         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 285914         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 276514         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 278679         | 2        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 279914         | 2        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 255719         | 1        |
| Bombastus | Pfefferminzblätter, geschn. | 282509         | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 20061202       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 11327803       | 5        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 20111215       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 11294409       | 2        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 11327801       | 2        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 11327808       | 3        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 1132803        | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266903       | 5        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266908       | 8        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181B090928    | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030805       | 5        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | Int.Ch.:313011 | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | ChB:311092     | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030806       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 5091307        | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030809       | 2        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030808       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 8101301        | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 12032311       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030804       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 161212         | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266912       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13214706       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 6011403        | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13214720       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 14083102       | 2        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 14221701       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 14339202       | 2        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13214707       | 3        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 268320         | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 12054149       | 1        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030807       | 3        |
| Caelo     | Pfefferminzblätter, geschn. | 11294401       | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 13214705            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266904            | 3        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 11347609            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A1209-13        | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 12032319            | 2        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 13105001            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 17117806            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 17292709            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 18287701            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 17292702            | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030808-3401310161 | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266908-343431160  | 1        |
| Caesar & Loretz GmbH    | Pfefferminzblätter, geschn. | 11294411            | 1        |
| Fagron                  | Pfefferminzblätter, geschn. | 1234567             | 2        |
| Fagron                  | Pfefferminzblätter, geschn. | 13030803            | 3        |
| Fiebig ek:9.84EUR 24... | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A110512         | 5        |
| Galke                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 22218               | 1        |
| Galke                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 20975               | 3        |
| Galke                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 22783               | 3        |
| Gehe                    | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181B130717A        | 1        |
| Gehe                    | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181B130717B        | 1        |
| Caelo                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 12266913            | 9        |
| Hepart AG               | Pfefferminzblätter, geschn. | B-185               | 5        |
| HiperScan               | Pfefferminzblätter, geschn. |                     | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 1209211505          | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A-101013        | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 1001311505          | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A110207         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 1913A-01505         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A121009         | 6        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2183A120913         | 2        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A120718         | 3        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A130320         | 6        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 216A121029          | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A121206         | 14       |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161                | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | A121009             | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A111207         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | A130806             | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181B130717         | 10       |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | CH.2161B080818      | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A130806         | 7        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A13020          | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161B140321         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A151119         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181a120913         | 3        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181B180727         | 2        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A190508-06      | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 4513E1503           | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A07020203       | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A-120913        | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A100323         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A120913         | 34       |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 4113Q1505           | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A171025         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181a171109         | 1        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A190508         | 2        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A121029         | 17       |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2181A180130         | 2        |
| Klenk                   | Pfefferminzblätter, geschn. | 2161A-121206        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                         | Charge           | Spektren |
|-----------------|----------------------------------|------------------|----------|
| Kräuter-Schulte | Pfefferminzblätter, geschn.      | 56254            | 1        |
| nachprüfung     | Pfefferminzblätter, geschn.      | C1327            | 1        |
| Noweda          | Pfefferminzblätter, geschn.      | 2911U-01505      | 1        |
| Bombastus       | Pfefferminzblätter, geschn.      | 273843           | 2        |
| Klenk           | Pfefferminzblätter, geschn.      | 2181A101013      | 6        |
| Probe           | Pfefferminzblätter, geschn.      | 1223456          | 1        |
| Wolf            | Pfefferminzblätter, geschn.      | P221379          | 7        |
| Wolf            | Pfefferminzblätter, geschn.      | B-120            | 1        |
| Wolf            | Pfefferminzblätter, geschn.      | B243             | 1        |
| Wolf            | Pfefferminzblätter, geschn.      | B-725            | 2        |
| Wolf            | Pfefferminzblätter, geschn.      | B725             | 1        |
| Klenk           | Pfingstrosenwurzel, geschn.      | B110916          | 2        |
| Klenk           | Pfingstrosenwurzel, geschn.      | 6421B120327      | 1        |
| BLS             | Phenobarbital                    | 67056            | 5        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 13G05-N09        | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 15G07-B06-311718 | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 16G20-B04-328344 | 3        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | B01-3639508      | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 21A19-F02-376671 | 2        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | F02-3766701      | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 19G23-B01-363958 | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | B01-3655903      | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 18C07-B01-347288 | 4        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 19G23-B01        | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 15I18-B08-318544 | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 18H15-B01-354934 | 2        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 19G23-B01-365593 | 2        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 21A19-F02        | 3        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | 19G23-B01-363364 | 1        |
| Fagron          | Phenobarbital                    | B01-3549304      | 1        |
| Th. Geyer       | Phenobarbital                    | 70510            | 17       |
| Th. Geyer       | Phenobarbital                    | 67045            | 2        |
| Caelo           | Phenol                           | 11163801         | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 11163809         | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 7061305          | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 12223014         | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 12223020         | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 12223022         | 1        |
| Caelo           | Phenol                           | 12223001         | 1        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 11085807         | 4        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 12287805         | 1        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 11085811         | 1        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 12379903         | 1        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 12287810         | 1        |
| Caelo           | Podophyllumharz (aus Podoph...   | 82433349         | 1        |
| -               | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 2011A-01445      | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 11049212         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266703         | 2        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 11049202         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266608         | 6        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 2712E-01445      | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266609         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 6051301          | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266708         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 13067903         | 2        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266705         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266614         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 13352701         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266707         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266605         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|-----------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266611            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266608            | 2        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266605            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 12266611            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 13352701-3518411022 | 1        |
| Hepart AG       | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | B120822             | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 1201B120822         | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 1201B110809         | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenblüten (Blütenblätter) | 3613m-01445         | 1        |
| Bombastus       | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 278233              | 4        |
| Bombastus       | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 274240              | 3        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 12239203            | 3        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 12067402            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 17111201            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 12067405            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 4312M-01531         | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 13049001            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 21101302            | 1        |
| Caelo           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 27011403            | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 511B110321          | 2        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 2711B111207         | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 511B120830          | 4        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 511A110411          | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | B120830             | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | C130226             | 3        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 511C130226          | 1        |
| Klenk           | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 3613M-01531         | 1        |
| kräuter schulte | Pomeranzenschalen, bittere,...   | 51265               | 1        |
| Fagron          | Prednisolon 1:10 Verreibung...   | 12D04-N01           | 1        |
| Fagron          | Prednisolon 1:10 Verreibung...   | 12L19-N06           | 1        |
| Caelo           | Preiselbeerblätter, geschn.      | 12105201            | 1        |
| Caelo           | Preiselbeerblätter, geschn.      | 12105203            | 1        |
| Caelo           | Preiselbeerblätter, geschn.      | 12150205            | 1        |
| Caelo           | Preiselbeerblätter, geschn.      | 11334302            | 1        |
| Klenk           | Preiselbeerblätter, geschn.      | 2431B101006         | 2        |

## Q

| Lieferant       | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|-----------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Bombastus       | Queckenwurzelstock, geschn. | 276777      | 3        |
| Bombastus       | Queckenwurzelstock, geschn. | 273387      | 3        |
| Bombastus       | Queckenwurzelstock, geschn. | 270500      | 2        |
| Bombastus       | Queckenwurzelstock, geschn. | 278926      | 1        |
| Bombastus       | Queckenwurzelstock, geschn. | 262175      | 1        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 10049614    | 1        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 10049618    | 2        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 10349705    | 1        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 10349704    | 1        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 3712I-02180 | 1        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 12186817    | 3        |
| Caelo           | Queckenwurzelstock, geschn. | 12186705    | 1        |
| Caesar/Noweda   | Queckenwurzelstock, geschn. | 12186813    | 4        |
| Galke           | Queckenwurzelstock, geschn. | 18781       | 1        |
| Gehe            | Queckenwurzelstock, geschn. | 12186704    | 1        |
| Gehe            | Queckenwurzelstock, geschn. | 283061      | 1        |
| Kräuter Schulte | Queckenwurzelstock, geschn. | 53016       | 2        |
| -               | Quendelkraut, geschn.       | 131023      | 1        |
| -               | Quendelkraut, geschn.       | 130685      | 1        |
| Caelo           | Quendelkraut, geschn.       | 11031203    | 1        |
| Caelo           | Quendelkraut, geschn.       | 11374805    | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz              | Charge        | Spektren |
|-----------------------|-----------------------|---------------|----------|
| Caelo                 | Quendelkraut, geschn. | 11374805i .0. | 1        |
| Caelo                 | Quendelkraut, geschn. | 4501A120813   | 2        |
| Caelo                 | Quendelkraut, geschn. | 13086805      | 3        |
| Caelo                 | Quendelkraut, geschn. | 11374803      | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Quendelkraut, geschn. | 11374802      | 1        |
| Finze                 | Quendelkraut, geschn. | 11031204      | 1        |
| Gehe                  | Quendelkraut, geschn. | 1090413       | 1        |
| vedono                | Quendelkraut, geschn. | 11374807      | 2        |

## R

| Lieferant | Substanz                   | Charge        | Spektren |
|-----------|----------------------------|---------------|----------|
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       |               | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 9336802       | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 12148804      | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 12148806      | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 12148801      | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 11371803      | 1        |
| Caelo     | Rautenkraut, geschn.       | 12148803      | 2        |
| Gehe      | Rautenkraut, geschn.       | 12148802      | 1        |
| Klenk     | Rautenkraut, geschn.       | A120207       | 1        |
| Klenk     | Rautenkraut, geschn.       | 4361A120207   | 1        |
| Klenk     | Rautenkraut, geschn.       | 4361A07020601 | 1        |
| Klenk     | Rautenkraut, geschn.       | 4361A100707   | 3        |
| Bombastus | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043806      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043819      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 9071201       | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043817      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043818      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043816      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043826      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 13193106      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 23061402      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043809      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043816      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043818      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043825      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043822      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 13193104      | 4        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, gepulvert | 13193109      | 1        |
| Fagron    | Rhabarberwurzel, gepulvert | 11043821      | 1        |
| Hedinger  | Rhabarberwurzel, gepulvert | 13193110      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 11265902      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 11057810      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 12211903      | 4        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 11057818      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 10071302      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 12211908      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 11321806      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 15101301      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 13235201      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 25111305      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 14155404      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 12211904      | 2        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 12211902      | 3        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 13235205      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 11057804      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 12211906      | 1        |
| Caelo     | Rhabarberwurzel, geschn.   | 13235203      | 1        |
| Gehe      | Rhabarberwurzel, geschn.   | 13235208      | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Klenk            | Rhabarberwurzel, geschn.    | 6891B111118         | 1        |
| Klenk            | Rhabarberwurzel, geschn.    | 7761B130514         | 2        |
| Phoenix          | Rhabarberwurzel, geschn.    | 11057817            | 3        |
| Phönix           | Rhabarberwurzel, geschn.    | 12211905            | 3        |
| vedono           | Rhabarberwurzel, geschn.    | 12211907            | 6        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten          | 268626              | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221706            | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 13235503            | 3        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 15291501            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221710            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221705            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221511            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221508            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 122221707           | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221708            | 3        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221510-3356319071 | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 12221510-3435311151 | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten          | 13235502            | 3        |
| galke,           | Ringelblumenblüten          | 12028               | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten          | 280306              | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten          | 1250A110511         | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten          | C120321             | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten          | 1241B120312         | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten          | 1241B130517         | 1        |
| Wolf             | Ringelblumenblüten          | 23342               | 1        |
| Anzag            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221706            | 12       |
| Bahnhof-Apotheke | Ringelblumenblüten, geschn. | 17-121106           | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 270046              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 253620              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 279632              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 275813              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 275128              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 207294              | 1        |
| Bombastus        | Ringelblumenblüten, geschn. | 234997              | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 13235502            | 9        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 295556              | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 22061203            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12071201            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 11187612            | 12       |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 11187610            | 3        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 27101201            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 19111206            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 11187611            | 3        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 31121202            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 5021305             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221705            | 4        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 11221407            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221704            | 13       |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 8041302             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 3061301             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221707            | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 21091301            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221710            | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 9112013C            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 13235501            | 4        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 9121303             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 18121301            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 13235505            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 13410202            | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 15040301            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                    | Charge               | Spektren |
|------------------|-----------------------------|----------------------|----------|
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 10291904             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221701             | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 122221704            | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1187612              | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221708             | 11       |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 13235506             | 2        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | AKD1                 | 1        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1325502              | 1        |
| Gehe             | Ringelblumenblüten, geschn. | 260205               | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B130517          | 6        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B150902          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241N151209          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B160530          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B120419          | 2        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 112211448            | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1240A110418          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 204311448            | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B130321          | 5        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 3013E1448            | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | B130517              | 2        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B140211          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B130927          | 1        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B110118          | 2        |
| Noweda           | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221709             | 9        |
| Klenk            | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241C120321          | 4        |
| Fagron           | Ringelblumenblüten, geschn. | 1241B120312          | 4        |
| Sanacorp         | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221601             | 4        |
| Caelo            | Ringelblumenblüten, geschn. | 12221502             | 2        |
| Caelo            | Rosenblüten                 | 12380008             | 2        |
| Galke            | Rosenblüten                 | 22641                | 2        |
| Klenk            | Rosenblüten                 | 1561A121016          | 1        |
| Caelo            | Rosenblüten                 | 12380004             | 1        |
| Klenk            | Rosenblütenblätter, geschn. | 1561A110404          | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 10306514             | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 11304901             | 3        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 11304906             | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 11304904             | 4        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 11011301             | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 12380001             | 4        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 11304912             | 2        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 12380008             | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 13194403             | 4        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 10113211             | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 12380007-3357319071  | 1        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 12380004             | 2        |
| Caelo            | Rosenblütenblätter, geschn. | 13194402             | 1        |
| Klenk            | Rosenblütenblätter, geschn. | 1561B101210          | 2        |
| Klenk            | Rosenblütenblätter, geschn. | 1561A121016-34023101 | 1        |
| kräuter schulte  | Rosenblütenblätter, geschn. | 47543                | 1        |
| Richter          | Rosenblütenblätter, geschn. | P236157              | 1        |
| Akazie           | Rosmarinblätter, geschn.    | 20.09.2015           | 1        |
| Bahnhof-Apotheke | Rosmarinblätter, geschn.    | 7-120915             | 1        |
| Bomastus-        | Rosmarinblätter, geschn.    | 298424               | 2        |
| Werke/Phönix     |                             |                      |          |
| Bomastus         | Rosmarinblätter, geschn.    | 277128               | 1        |
| Bomastus         | Rosmarinblätter, geschn.    | 293920               | 1        |
| Bomastus         | Rosmarinblätter, geschn.    | 281248               | 1        |
| Bomastus         | Rosmarinblätter, geschn.    | 270171               | 1        |
| Bomastus         | Rosmarinblätter, geschn.    | 281843               | 1        |
| Caelo            | Rosmarinblätter, geschn.    | 11193402             | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                                | Charge        | Spektren |
|-----------------|-----------------------------------------|---------------|----------|
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 11193405      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 11193404      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 11193408      | 6        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 5041302       | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | IntCh: 313060 | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 12225902      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 13128801      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 13128802      | 2        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 13128806      | 2        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 13128805      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 28051404      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 14082901      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 14159601      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 1415901       | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A7020901  | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 17352502      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 11193406      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 11193405      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 15125001      | 2        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 15125008      | 1        |
| Caelo           | Rosmarinblätter, geschn.                | 15428003      | 1        |
| Galke           | Rosmarinblätter, geschn.                | 21390         | 1        |
| Galke           | Rosmarinblätter, geschn.                | 19813         | 1        |
| Galke           | Rosmarinblätter, geschn.                | 22777         | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 301401        | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A120224   | 18       |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | A130201       | 2        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                |               | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 61A131118     | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A170803   | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A140910   | 4        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2216A170803   | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A130201   | 29       |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A160329   | 2        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 112E-01510    | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A160905   | 6        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A150622   | 6        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A081117   | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261a160329   | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A131118   | 13       |
| Noweda          | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A100916   | 1        |
| Noweda          | Rosmarinblätter, geschn.                | 15428011      | 1        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261a120224   | 2        |
| Klenk           | Rosmarinblätter, geschn.                | 2261A170317   | 1        |
| Anzag           | ek:2,50EUR Roskastanienblätter, geschn. | 2551B111013   | 7        |
| 15.09.12        |                                         |               |          |
| Apotheke Bühlau | Roskastanienblätter, geschn.            | 100416        | 1        |
| Caelo           | Roskastanienblätter, geschn.            | 11063503      | 2        |
| Gehe            | Roskastanienblätter, geschn.            | 2551B131024   | 1        |
| Klenk           | Roskastanienblätter, geschn.            | 255100903     | 1        |
| Klenk           | Roskastanienblätter, geschn.            | N130124       | 2        |
| Klenk           | Roskastanienblätter, geschn.            | 2551N130124   | 3        |
| Klenk           | Roskastanienblätter, geschn.            | 2551B081223   | 1        |
| Galke           | Roskastanienblüten, geschn.             | 2614          | 1        |
| Klenk           | Roskastanienblüten, geschn.             | 1440A110311   | 3        |
| Richter         | Roskastanienblüten, geschn.             | s-09/09       | 1        |
| Kräuter Schulte | Roter Tee                               | 52029         | 1        |
| Aurica          | Rotkleeblüten                           | 521206331     | 1        |
| Aurica          | Rotkleeblüten                           | 521203442     | 1        |
| Aurica/Anzag    | Rotkleeblüten                           | 521303918     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                 | Charge          | Spektren |
|-----------------|--------------------------|-----------------|----------|
| Galke           | Rotkleeblüten            | 23128           | 2        |
| Klenk           | Rotkleeblüten            | 7470A130311     | 1        |
| Klenk           | Rotkleeblüten            | 811Q-07163      | 1        |
| Klenk           | Rotkleeblüten            | 1640A110727     | 1        |
| Klenk           | Rotkleeblüten            | 1640a130122     | 1        |
| Klenk           | Rotkleeblüten            | 1640A130122     | 15       |
| Kräuter Schulte | Rotkleeblüten            | 53778           | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 1024407         | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 10244407        | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 12170605        | 2        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 15029505        | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 11293101        | 4        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 512U-01473      | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 12170603        | 1        |
| Klenk           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 1591A110511     | 13       |
| Klenk           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 1591A-110511    | 1        |
| Caelo           | Ruhrkrautblüten, geschn. | 12170602        | 2        |
| VDL             | Ruhrkrautblüten, geschn. | 10244406        | 1        |
| C               | Ruprechtskraut, geschn.  | 11147810        | 3        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 11147807        | 3        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 11147804        | 1        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 8121203         | 1        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 11147813        | 2        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 12319305        | 1        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 12319304        | 2        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 11147812        | 3        |
| Caelo           | Ruprechtskraut, geschn.  | 12319302        | 1        |
| Klenk           | Ruprechtskraut, geschn.  | A110621         | 6        |
| Klenk           | Ruprechtskraut, geschn.  | 3951A110621     | 7        |
| Klenk           | Ruprechtskraut, geschn.  | 3951B121218     | 2        |
| Klenk           | Ruprechtskraut, geschn.  | 3951B12118      | 1        |
| Fagron          | Rutosid-Trihydrat        | 13K12-B06       | 1        |
| Fagron          | Rutosid-Trihydrat        | 13K12-B06295483 | 1        |
| Fagron          | Rutosid-Trihydrat        | 13K12B06295483  | 1        |
| Fagron          | Rutosid-Trihydrat        | L14050127       | 1        |

## S

| Lieferant             | Substanz               | Charge      | Spektren |
|-----------------------|------------------------|-------------|----------|
| Klenk                 | Safran (Gewürz)        | 384A110608  | 1        |
| Klenk                 | Safran (Gewürz)        | 384A-120410 | 1        |
| Klenk                 | Safran (Gewürz)        | 384A130320  | 2        |
| Klenk                 | Safran (Gewürz)        | 384a120410  | 1        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 10184811    | 2        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 11071310    | 1        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 15101305    | 1        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 21011403    | 1        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 12108311    | 2        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 10184822    | 1        |
| Caelo                 | Safran in Fäden        | 12108308    | 2        |
| Fagron                | Safran in Fäden        | 380A120416  | 1        |
| Klenk                 | Safran in Fäden        | 380A130613  | 1        |
| Anzag ek: 3,06 11.... | Salbeiblätter, geschn. | 2301A120403 | 38       |
| Aurica                | Salbeiblätter, geschn. | 521204613   | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Salbeiblätter, geschn. | 3-121018    | 1        |
| Bombastus             | Salbeiblätter, geschn. | 270115      | 1        |
| Bombastus             | Salbeiblätter, geschn. | 271253      | 1        |
| Bombastus             | Salbeiblätter, geschn. | 277512      | 1        |
| Bombastus             | Salbeiblätter, geschn. | 255381      | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11056109    | 5        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz               | Charge              | Spektren |
|-----------------------|------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 22061201            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 22081203            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 31081202            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 1209211513          | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11056123            | 5        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 410211513           | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 111012004           | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11056125            | 3        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11347508            | 3        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12112101            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 22111203            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 15121201            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 20121201            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11347511            | 9        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11347509            | 4        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12021302            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 103311513           | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370001            | 18       |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 15041304            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11347513            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370006            | 8        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 17061302            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 25061302            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 312010              | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 26081301            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370004            | 2        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 14111315            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 9121302             | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370015            | 2        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 8011420             | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13011405            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370017            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13266603            | 2        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13266605            | 3        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13266606            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13266621            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 13266626            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370013            | 3        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 279939              | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 11347503            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12380009            | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 1237003             | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 123770010           | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370011            | 11       |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370003-3359319071 | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370014-3477312161 | 1        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370014            | 8        |
| Caelo                 | Salbeiblätter, geschn. | 12370009            | 12       |
| Caesar & Loretz Gm... | Salbeiblätter, geschn. | 11056121            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm... | Salbeiblätter, geschn. | 11347502            | 5        |
| Caesar & Loretz Gm... | Salbeiblätter, geschn. | 12370002            | 4        |
| Caesar & Loretz Gm... | Salbeiblätter, geschn. | 12370010            | 16       |
| Caesar & Loretz Gm... | Salbeiblätter, geschn. | 12370016            | 9        |
| Finze                 | Salbeiblätter, geschn. | 2301A110204         | 7        |
| Galke                 | Salbeiblätter, geschn. | 21015               | 3        |
| gehe 07.12.2013       | Salbeiblätter, geschn. | 2301/7120403        | 1        |
| Kenk / Phoenix        | Salbeiblätter, geschn. | 2301A130904         | 2        |
| Klenk                 | Salbeiblätter, geschn. | C120126             | 1        |
| Klenk                 | Salbeiblätter, geschn. | 2301A110420         | 1        |
| Klenk                 | Salbeiblätter, geschn. | 2301C12126          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                     | Charge      | Spektren |
|----------------------|------------------------------|-------------|----------|
| Klenk                | Salbeiblätter, geschn.       | 2301a120403 | 1        |
| Klenk                | Salbeiblätter, geschn.       | 2301c120126 | 1        |
| Klenk                | Salbeiblätter, geschn.       | 2301C12026  | 1        |
| Klenk                | Salbeiblätter, geschn.       | 2301C120126 | 16       |
| Klenk                | Salbeiblätter, geschn.       | 2301A110420 | 2        |
| Nachprüfung 21.11.11 | Salbeiblätter, geschn.       | C1247       | 1        |
| Phoenix              | Salbeiblätter, geschn.       | 231C130326  | 1        |
| Caelo                | Salbeiblätter, geschn.       | 12370003    | 4        |
| Wolf                 | Salbeiblätter, geschn.       | B735        | 1        |
| Galke                | Sanikelkraut, geschn.        | 23097       | 1        |
| Caelo                | Sarsaparille, geschn.        | 13079201    | 1        |
| Klenk                | Sarsaparille, geschn.        | 6561B111108 | 1        |
| Klenk                | Sarsaparille, geschn.        | B111108     | 1        |
| Caelo                | Sauerampferkraut, geschn.    | 130546      | 1        |
| Gahlke               | Sauerampferkraut, geschn.    | 21479       | 1        |
| Caelo                | Sauerampferkraut, geschn.    | 13289502    | 2        |
| Kräuter-Schulte      | Sauerampferkraut, geschn.    | 55272       | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 11058320    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217103    | 3        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217106    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217111    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217113    | 2        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217116    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 16224202    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217107    | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 1221707     | 1        |
| Caelo                | Sauerdornbeeren              | 12217109    | 4        |
| Caelo                | Sauerkirschenstiele, geschn. | 10367019    | 1        |
| Caelo                | Sauerkirschenstiele, geschn. | 12042301    | 1        |
| Caelo                | Sauerkirschenstiele, geschn. | 10367014    | 1        |
| Caelo                | Sauerkirschenstiele, geschn. | 12042307    | 1        |
| Aurica / 11          | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 521302898   | 1        |
| Bomba/AHD            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 280449      | 3        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 273963      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 275891      | 3        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 264100      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 272552      | 2        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 265924      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 278107      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 18111304    | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 6011401     | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 280647      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 268321      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 264101      | 1        |
| Bombastus            | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 274714      | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 13344309    | 3        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 11021901    | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 11076302    | 2        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 3091201     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 11076306    | 6        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 8101201     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 17101203    | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 20111212    | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 11076303    | 13       |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 2658181     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 10328901    | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 1288804     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 8041301     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 8051302     | 1        |
| Caelo                | Schachtelhalmkraut, geschn.  | 12288802    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 6081304             | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 311042              | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159702            | 10       |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159706            | 5        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13091301            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159704            | 6        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 9101313             | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 30101305            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344305            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 2011408             | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344304            | 5        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344311            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13350301            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13350309            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 15015404            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 10328915            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 11021904            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 11076307            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288808            | 9        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 282573              | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13200201            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 10375520            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159705-3387310190 | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13153702            | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 1359702             | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159705            | 6        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344303            | 6        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288809            | 3        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13159702-3464312101 | 1        |
| Caelo                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344302            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm... | Schachtelhalmkraut, geschn. | 10375510            | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288801            | 16       |
| Euro OTC              | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A130610         | 5        |
| Finze                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 11076305            | 8        |
| Galke                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 19663               | 5        |
| Galke                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 22061               | 1        |
| Gehe                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 10375515            | 1        |
| Gehe                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 11076301            | 4        |
| Gehe                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288803            | 14       |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A111124         | 4        |
| Hepart AG             | Schachtelhalmkraut, geschn. | B-695, kbA          | 1        |
| Hubertus Apotheke     | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831C140403         | 1        |
| KBA Ware              | Schachtelhalmkraut, geschn. | 21879               | 6        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831a120611         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 2213U01642          | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A121018         | 6        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A120903         | 8        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A110922         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A120018         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A1230726        | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831c131104         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831C131104         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A111124         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 4713U01642          | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A110601         | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A120529         | 8        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 4413Q1642           | 1        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A120611         | 10       |
| Noweda                | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12231401            | 6        |
| Klenk                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 3831A120726         | 18       |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant              | Substanz                    | Charge      | Spektren |
|------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| Caelo                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344306    | 1        |
| Caelo                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288804    | 11       |
| Phönix                 | Schachtelhalmkraut, geschn. | 12288807    | 2        |
| Sanacorp               | Schachtelhalmkraut, geschn. | 13344307    | 1        |
| Caelo                  | Schachtelhalmkraut, geschn. | 10375507    | 2        |
| Caelo                  | Schachtelhalmkraut, geschn. |             | 2        |
| Wolf                   | Schachtelhalmkraut, geschn. | B-695       | 1        |
| Wolf                   | Schachtelhalmkraut, geschn. | B233885     | 4        |
| Klenk                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 4181A121130 | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 12267702    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 12363005    | 5        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 13350507    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 12267703    | 2        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 12363002    | 6        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 12338306    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | 70139427    | 1        |
| Klenk                  | Schafgarbenblüten, gerebelt | A110816     | 3        |
| Alfred Galke           | Schafgarbenkraut, geschn.   | 19861       | 1        |
| Anzag 12.11.12 ek:3,85 | Schafgarbenkraut, geschn.   | 11280513    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke       | Schafgarbenkraut, geschn.   | 7-121011    | 1        |
| Bombastus              | Schafgarbenkraut, geschn.   | 274610      | 2        |
| Bombastus              | Schafgarbenkraut, geschn.   | 276498      | 1        |
| Bombastus              | Schafgarbenkraut, geschn.   | 274284      | 1        |
| Bombastus              | Schafgarbenkraut, geschn.   | 15006702    | 1        |
| Bombastus              | Schafgarbenkraut, geschn.   | 275964      | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 10101205    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 11218404    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 11280517    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 11280511    | 2        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 11306301    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12338304    | 15       |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12338305    | 7        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 5021302     | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12379602    | 9        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12379603    | 7        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12338311    | 2        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12041302    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 16041302    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | H-220313-1  | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13029104    | 5        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 29071301    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 10081301    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13029106    | 10       |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13029105    | 4        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 9101311     | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 16102013E   | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12379606    | 9        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 9121304     | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12379607    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 8011421     | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 27011404    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13381810    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13381805    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 14018503    | 2        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 1408510     | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 15006713    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 15006720    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 15006708    | 1        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 13029108    | 9        |
| Caelo                  | Schafgarbenkraut, geschn.   | 12336306    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                   | Charge              | Spektren |
|-------------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 13029103            | 13       |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 11280514            | 2        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12338306-3358319071 | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 1309106             | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 11280512            | 9        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 18304002            | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 18304016            | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 18088002            | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 18304013            | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12338303            | 10       |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12379601            | 9        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 13029107-3418310182 | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 13029107-3436311151 | 1        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 13381806            | 2        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 130929105           | 1        |
| Caesar & Lorenz         | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12379605            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Schafgarbenkraut, geschn.  | 11306303            | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. . . | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12338306            | 3        |
| Fagron                  | Schafgarbenkraut, geschn.  | 3613M-0165          | 1        |
| Galke                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 21295               | 2        |
| Galke                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 22048               | 7        |
| Galke                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 23318               | 1        |
| Galke                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 23735               | 1        |
| Gehe                    | Schafgarbenkraut, geschn.  | 1128503             | 1        |
| Gehe                    | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A111122         | 5        |
| Gehe                    | Schafgarbenkraut, geschn.  | 279023              | 3        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 15333007            | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A101102         | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A110111         | 16       |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | A130709             | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A130710         | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181130709          | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181B130709         | 2        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181a11011          | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181a130513         | 1        |
| Klenk                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A121130         | 12       |
| nachprüfung             | Schafgarbenkraut, geschn.  | C1320               | 1        |
| Noweda                  | Schafgarbenkraut, geschn.  | 12378603            | 1        |
| Noweda                  | Schafgarbenkraut, geschn.  | 13381804            | 2        |
| Phagron                 | Schafgarbenkraut, geschn.  |                     | 3        |
| Caelo                   | Schafgarbenkraut, geschn.  | 18088008            | 1        |
| Phönix                  | Schafgarbenkraut, geschn.  | 4181A130513         | 10       |
| Wolf                    | Schafgarbenkraut, geschn.  | 230010              | 1        |
| Wolf                    | Schafgarbenkraut, geschn.  | B230010             | 9        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 12178101            | 2        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 11206906            | 1        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 12178104            | 4        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 12178105            | 1        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 12178102            | 9        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten           | 12178103            | 2        |
| Klenk                   | Schlehdornblüten           | 2612E-01468         | 1        |
| Caelo                   | Schlehdornblüten, gerebelt | 1150N101109         | 2        |
| Klenk                   | Schlehdornblüten, gerebelt | N101109             | 2        |
| Klenk                   | Schlehdornblüten, gerebelt | 1150n101109         | 1        |
| Kräuter Schulte         | Schlehdornblüten, gerebelt | 53233               | 2        |
| Aurica / 11             | Schlüsselblumenblüten      | 521301234           | 1        |
| Aurica/Gehe             | Schlüsselblumenblüten      | 521203308           | 1        |
| Caelo                   | Schlüsselblumenblüten      | 11206810            | 5        |
| Caelo                   | Schlüsselblumenblüten      | 11206808            | 1        |
| Caelo                   | Schlüsselblumenblüten      | 5021303             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant       | Substanz                       | Charge              | Spektren |
|-----------------|--------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 9021301             | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11206811            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11374403            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 25091306            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11206807            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 1308660             | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086608            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13276904            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086603            | 5        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11374404            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 113744044           | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11374402            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11374401            | 10       |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086603            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086602            | 5        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 10207104            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11206803            | 4        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11206804            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 10072509            | 1        |
| Galke           | Schlüsselblumenblüten          | 22612               | 2        |
| Gehe            | Schlüsselblumenblüten          | 11374401            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086605            | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | 1541B100414         | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | B110314             | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | B130808             | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | A111018             | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | B130808             | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | 1540A-100907        | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | 1540A100907         | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenblüten          | 1541B110314         | 7        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11206811            | 4        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 11374403            | 3        |
| Sanacorp        | Schlüsselblumenblüten          | 1541B130808         | 6        |
| Caelo           | Schlüsselblumenblüten          | 13086602            | 3        |
| VDL             | Schlüsselblumenblüten          | 11206806            | 1        |
| Weltecke / GEHE | Schlüsselblumenblüten          | 63011112            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13087005            | 3        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 10382009            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 10382013            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 12064503            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 10382012            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 12064506            | 4        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 24011301            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 5010E-02159         | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | Int.Ch:318090       | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13087004            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 4021410             | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 10382010            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13067001            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13087001            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 71653517            | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13087005-3534411072 | 1        |
| Caelo           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 13087002            | 4        |
| Klenk           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 6461A100511         | 1        |
| Klenk           | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | B130218             | 3        |
| Noweda          | Schlüsselblumenwurzel, geschn. | 12064504            | 4        |
| -               | Schöllkraut, geschn.           | 810I-01632          | 1        |
| Klenk           | Schöllkraut, geschn.           | 1406111632          | 1        |
| Caelo           | Schöllkraut, geschn.           | 311092              | 1        |
| Galke           | Schöllkraut, geschn.           | 20937               | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant   | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|-------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 3731A110301 | 6        |
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 3731A120611 | 4        |
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 4711E-01632 | 1        |
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 3731A130904 | 5        |
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 3731B100205 | 1        |
| Klenk       | Schöllkraut, geschn.           | 3731K120904 | 4        |
| Caelo       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 9373913     | 1        |
| Caelo       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 12115902    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 12168804    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 12168810    | 3        |
| Caelo       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 80558228    | 1        |
| Klenk       | Schwarze Johannisbeerblätte... | 2251a110204 | 1        |
| Nachprüfung | Schwarze Johannisbeerblätte... | 1003        | 1        |
| Sanacorp    | Schwarze Johannisbeerblätte... | 2251A110204 | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen             | 12189307    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen             | 14057702    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen             | 16139102    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen             | 13038904    | 1        |
| Klenk       | Schwarze Senfsamen             | 7430A120813 | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 17196303    | 4        |
| Klenk       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 7434A120712 | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 16051810    | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12009702    | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12009706    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12208602    | 5        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12208601    | 3        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350202    | 16       |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350205    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350208    | 7        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350204    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350210    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350211    | 3        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13097705    | 6        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12350209    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13097704    | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13358302    | 13       |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 25011401    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13358304    | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 23061401    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 14162810    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 14293702    | 6        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 14162802    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15131102    | 3        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15214703    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15214707    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15214713    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 16051807    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12208604    | 3        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 11276701    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 12009703    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15214714    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 16051807    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15131101    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 16272704    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 14293706    | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 15214707    | 2        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13097701    | 11       |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 13097702    | 4        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 2015Q-02244 | 1        |
| Caelo       | Schwarze Senfsamen, gepulvert  | 17196306    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                      | Charge              | Spektren |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14162807            | 3        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14162810            | 3        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14245601            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14293701            | 2        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14293710            | 2        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 15131104            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 15214703            | 7        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16272703            | 6        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16272707            | 4        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16333501            | 2        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 1633503             | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 17196301            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 15131105            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 15214706            | 3        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14162808            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14293713            | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 15214708            | 4        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 12350202-3369319012 | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 13097706            | 2        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 12350207            | 5        |
| Caesar / Ebert & Jacobi | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16051809            | 1        |
| Caesar / Noweda         | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 14293711            | 3        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16333503            | 3        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 17276404            | 1        |
| Klenk                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | A130422             | 1        |
| Klenk                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 7434A130422         | 3        |
| Klenk                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 7434A140923         | 2        |
| Klenk                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 7434A150608         | 4        |
| Klenk                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 7434a150608         | 1        |
| Noweda/Henry Lamotte    | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 1493708             | 1        |
| Caelo                   | Schwarze Senfsamen, gepulvert | 16051802            | 3        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 11193911            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 12192304            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 12192306            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 12192305            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 12192309            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 15395310            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzer Pfeffer             | 13221110            | 1        |
| Klenk                   | Schwarzer Pfeffer             | A130415             | 2        |
| PHOENIX 19.05.2014      | Schwarzer Pfeffer             | 13221105            | 1        |
| Akazie                  | Schwarzkümmelsamen            | 20.09.2015          | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 10121916            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 10121915            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 11233502            | 2        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 12358901            | 2        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 12358906            | 2        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 13326405            | 2        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 13326406            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 14359903            | 3        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 14359905            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 16115710            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 12358903            | 2        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 16115708            | 3        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 15300401            | 3        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 16115706            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 11233507            | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 13122013b           | 1        |
| Caelo                   | Schwarzkümmelsamen            | 16115703            | 2        |
| Chiesi/Phönix           | Schwarzkümmelsamen            | 14359906            | 2        |
| Hepart AG               | Schwarzkümmelsamen            | 20720, kBA          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                    | Substanz                        | Charge           | Spektren |
|------------------------------|---------------------------------|------------------|----------|
| Caelo                        | Schwarzkümmelsamen              | 12358902         | 1        |
| Caelo                        | Schwarzkümmelsamen              | 12358904         | 1        |
| Klenk                        | Schwarzkümmelsamen              | 7330A120703      | 1        |
| Klenk                        | Schwarzkümmelsamen              | A120703          | 1        |
| Caelo                        | Schwarzkümmelsamen              | 11233503         | 1        |
| Spinnrad                     | Schwarzkümmelsamen              | 11931059         | 1        |
| Spinnrad/Phoenix             | Schwarzkümmelsamen              | 613310592        | 1        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              |                  | 1        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | 20720            | 8        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | B-471            | 1        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | 207204           | 1        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | L310F141b        | 6        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | L402F1713        | 1        |
| Wolf                         | Schwarzkümmelsamen              | L402F171b        | 3        |
| 5N Plus Lübeck GmbH...       | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146908         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146903         | 4        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146902         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146911         | 3        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 4513M-01186      | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146913         | 2        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | M468105          | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 10013208         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 10F09-N13        | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 10013213         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 11052805         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 11052809         | 1        |
| Caesar & Loretz/ Nowe-<br>da | Schweres basisches Bismutnitrat | 12145701         | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 1309211186       | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 12C08-N06        | 3        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 12D26-N03        | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 1001311186       | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 13C15-N05        | 3        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 13H28-B04-291385 | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 11D28-N16        | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 13B25-N02        | 3        |
| Fagron                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 11/13-N01        | 1        |
| Merck                        | Schweres basisches Bismutnitrat | 75419201         | 1        |
| Noweda                       | Schweres basisches Bismutnitrat | 13/01-N02        | 1        |
| Purren Apotheke              | Schweres basisches Bismutnitrat | 11H31-N06        | 1        |
| Sanacorp                     | Schweres basisches Bismutnitrat | 12146909         | 2        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 2091303          | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 13123505         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 13123502         | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 7011404          | 1        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 13123504         | 2        |
| Caelo                        | Schweres basisches Magnesium... | 12135404         | 1        |
| Euro OTC                     | Schweres basisches Magnesium... | 1305024-01       | 1        |
| Fagron                       | Schweres basisches Magnesium... | 12F20-N04        | 1        |
| Euro OTC                     | Schweres basisches Magnesium... | 1211005-01       | 4        |
| Euro OTC                     | Schweres Magnesiumoxid          | 1205012-01       | 1        |
| Euro OTC                     | Schweres Magnesiumoxid          | 1012033-01       | 1        |
| Kräuter Schulte              | Seifenwurzel, rot, geschn.      | 54524            | 2        |
| Kräuter Schulte              | Seifenwurzel, rot, geschn.      | 54977            | 1        |
| Kräuter Schulte              | Seifenwurzel, rot, geschn.      | 54500            | 1        |
| Klenk                        | Selleriewurzel                  | 7140A170210      | 1        |
| Caelo                        | Selleriewurzel, geschn.         | 12319105         | 2        |
| Caelo                        | Selleriewurzel, geschn.         | 12319107         | 1        |
| Caelo                        | Selleriewurzel, geschn.         | 10270009         | 1        |
| Caelo                        | Selleriewurzel, geschn.         | 10270012         | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|---------------|----------------------------|-------------|----------|
| Caelo         | Selleriewurzel, geschn.    | 12319108    | 1        |
| Klenk         | Selleriewurzel, geschn.    | 6091A110110 | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß            | 15120304    | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 7254a110823 | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375701    | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375705    | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375706    | 2        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375704    | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375705    | 4        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 13224804    | 3        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 13224801    | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 12375702    | 1        |
| Klenk         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 7254A141202 | 1        |
| Caelo         | Senfsamen, weiß, gepulvert | 11114409    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, gepulvert   | 11193307    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, gepulvert   | 15363922    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, gepulvert   | 17223202    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, gepulvert   | 14347606    | 1        |
| Caelo/ Fiebig | Sennesblätter, gepulvert   | 15363902    | 1        |
| Fiebig        | Sennesblätter, gepulvert   | 15363920    | 1        |
| Klenk         | Sennesblätter, gepulvert   | 2331B150903 | 1        |
| Bomba/AHD     | Sennesblätter, geschn.     | 280008      | 1        |
| Bombastus     | Sennesblätter, geschn.     | 280448      | 1        |
| Bombastus     | Sennesblätter, geschn.     | 273547      | 3        |
| Bombastus     | Sennesblätter, geschn.     | 278109      | 1        |
| Bombastus     | Sennesblätter, geschn.     | 273474      | 1        |
| Bombastus     | Sennesblätter, geschn.     | 280581      | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 11277304    | 4        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 806211514   | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 11277305    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 11277316    | 4        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 18071201    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 2909211514  | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 711211514   | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 1273103     | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12273107    | 9        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 103311514   | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12273105    | 6        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 1803311514  | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 11041009    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12273114    | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 2231B13014  | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 2413Q01514  | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12273120    | 5        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12115502    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 9071302     | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12276111    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 313082      | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 5091306     | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 13136703    | 3        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 1316703     | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 15101303    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 111113a     | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 21011401    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12369903    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 14183805    | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 14306310    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 14306311    | 2        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 14306324    | 1        |
| Caelo         | Sennesblätter, geschn.     | 12273106    | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant                  | Substanz                    | Charge              | Spektren |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273115            | 11       |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 10126502            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273111            | 10       |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 19135513            | 3        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 19135519            | 2        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 191355003           | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273118            | 3        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 3813E1514           | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 4113Q1514           | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 5013U01514          | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 131316701           | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331B120521         | 4        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 514R1514            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 18046104            | 2        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 18046209            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273104            | 2        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 18046110            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 19135501            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12115503            | 6        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273113            | 3        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273119            | 4        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136704            | 13       |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136705-3489312103 | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136706            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 1316706             | 1        |
| Caesar & Loretz Gm. ...    | Sennesblätter, geschn.      | 11277303            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm. ...    | Sennesblätter, geschn.      | 11277308            | 3        |
| Caesar & Loretz Gm. ...    | Sennesblätter, geschn.      | 11277314            | 5        |
| Caesar & Loretz Gm. ...    | Sennesblätter, geschn.      | 12273103            | 11       |
| Caesar & Loretz Gm. ...    | Sennesblätter, geschn.      | 13136708            | 7        |
| Caesar&Loretz<br>GmbH. ... | Sennesblätter, geschn.      | 12115504            | 4        |
| Cealo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273116            | 15       |
| Fagron                     | Sennesblätter, geschn.      | 314Q1514            | 1        |
| Galke                      | Sennesblätter, geschn.      | 21778               | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136705            | 4        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331A100525         | 2        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331B120403         | 1        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331B150903         | 1        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331B110907         | 2        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331C120614         | 8        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331B130214         | 5        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | B130214             | 1        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331C130326         | 16       |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331c130326         | 1        |
| Klenk                      | Sennesblätter, geschn.      | 2331A110207         | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136718            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 13136724            | 1        |
| Phönix 10.01.2014          | Sennesblätter, geschn.      | 13136707            | 1        |
| Sanacorp                   | Sennesblätter, geschn.      | 13136701            | 6        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 11277307            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 11277301            | 1        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12115501            | 5        |
| Caelo                      | Sennesblätter, geschn.      | 12273101            | 4        |
| Kräuter Schulte            | Silberwurzkräut, geschn.    | 38970               | 1        |
| Klenk                      | Sonnenblumenblüten, geschn. | 1711I-07036         | 1        |
| Klenk                      | Sonnenblumenblüten, geschn. | 1701B091013         | 1        |
| Caelo                      | Spargelwurzelstock, geschn. | 13193302            | 1        |
| Caelo                      | Spargelwurzelstock, geschn. | 13193308            | 1        |
| Caelo                      | Spargelwurzelstock, geschn. | 15010802            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                      | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------|----------|
| Galke                 | Spargelwurzelstock, geschn.   | 20178               | 1        |
| Caelo                 | Spargelwurzelstock, geschn.   | 13071002            | 1        |
| Klenk                 | Spargelwurzelstock, geschn.   | 6151B100332         | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113007            | 6        |
| Bahnhof-Apotheke      | Spitzwegerichblätter, geschn. | 7-121011            | 1        |
| Bombastus             | Spitzwegerichblätter, geschn. | 276453              | 1        |
| Bombastus             | Spitzwegerichblätter, geschn. | 275479              | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113008            | 5        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 23121304            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315707            | 2        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 8061208             | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 17071201            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315715            | 9        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315712            | 2        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 15101204            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315711            | 4        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 20111208            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12225802            | 5        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 19121202            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12225804            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362902            | 7        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 22021302            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 2031302             | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362906            | 7        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 25041301            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113001            | 8        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 11061304            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 28061301            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 25091305            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 1362903             | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 16101304            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113005            | 5        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 15111302            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 20111304            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10011402            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113010            | 4        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4021411             | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13410603            | 3        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13410601            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13410612            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 14199202            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 15096301            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 15096308            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13232401            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315705            | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 1313007             | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10315714            | 2        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 10328702            | 2        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12225803            | 2        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362903-3388311070 | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113004-3488312172 | 1        |
| Caelo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113006            | 6        |
| Caesar & Loretz Gm... | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362903            | 33       |
| Caesar & Loretz Gm... | Spitzwegerichblätter, geschn. | 13113004            | 13       |
| Cealo                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362907            | 2        |
| Galke                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 20259               | 1        |
| Galke                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 21598               | 1        |
| Gehe                  | Spitzwegerichblätter, geschn. | 1080413             | 1        |
| Hepart AG             | Spitzwegerichblätter, geschn. | 20832               | 5        |
| Klenk                 | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A130115         | 6        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                      | Charge       | Spektren |
|-----------|-------------------------------|--------------|----------|
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A-110816 | 1        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | A110816      | 1        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A130716  | 1        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4281N111121  | 1        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A111125  | 2        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A100615  | 2        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A110816  | 2        |
| Klenk     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 427A111125   | 1        |
| Phoenix   | Spitzwegerichblätter, geschn. | 4271A11016   | 1        |
| Sanacorp  | Spitzwegerichblätter, geschn. | 263401       | 1        |
| Caelo     | Spitzwegerichblätter, geschn. | 12362901     | 1        |
| -         | Steinkleekraut, geschn.       | 811Q-01664   | 1        |
| Anzag     | ek:3,13EUR                    | 11307605     | 4        |
| 15.09.12  |                               |              |          |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 8061204      | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 19071201     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 24081202     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 11307606     | 6        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 11307601     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12231703     | 3        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289202     | 8        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 11307607     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 122891202    | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289203     | 5        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 25091301     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 22111303     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289206     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289207     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289201     | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12231701     | 3        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 107063       | 1        |
| Caelo     | Steinkleekraut, geschn.       | 12289205     | 4        |
| Gehe      | Steinkleekraut, geschn.       | 110324       | 1        |
| Klenk     | Steinkleekraut, geschn.       | 4151A110324  | 8        |
| Klenk     | Steinkleekraut, geschn.       | 4151A120912  | 1        |
| Klenk     | Steinkleekraut, geschn.       | A110324      | 6        |
| Phönix    | Steinkleekraut, geschn.       | 1237903      | 1        |
| Caelo     | Sternanis                     | 10169101     | 1        |
| Caelo     | Sternanis                     | 10376403     | 2        |
| Caelo     | Sternanis                     | 11314104     | 1        |
| Caelo     | Sternanis                     | 12226211     | 1        |
| Caelo     | Sternanis                     | 10376405     | 1        |
| Caelo     | Sternanis                     | 11314103     | 1        |
| Klenk     | Sternanis                     | 2690A101026  | 1        |
| Klenk     | Sternanis                     | 2690A111013  | 3        |
| Klenk     | Sternanis                     | 2696B111109  | 1        |
| Klenk     | Sternanis                     | B111109      | 1        |
| Klenk     | Sternanis                     | 2690A120809  | 1        |
| Klenk     | Sternanis                     | 2690A130903  | 2        |
| Caelo     | Sternanis, geschn.            | 16253201     | 2        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 276259       | 3        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 280890       | 1        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 274237       | 2        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 272832       | 1        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 278106       | 2        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 279314       | 3        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 282661       | 2        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 278106       | 2        |
| Bombastus | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 220232       | 1        |
| Caelo     | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 10291007     | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                      | Charge              | Spektren |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 13091205            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 10291009            | 3        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 17101205            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 5021304             | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 15021301            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 11216103            | 2        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189203            | 4        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 14061311            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 7101303             | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12382806            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189204            | 4        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189204            | 10       |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A180411         | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189204-3458312120 | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 1289203             | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189203            | 5        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12382802            | 1        |
| Caelo                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12189204-3463312101 | 1        |
| Fagron                | Stiefmütterchenkraut, geschn. |                     | 1        |
| Gehe                  | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 11216103            | 3        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A110303         | 2        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A120806         | 1        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | B130715             | 1        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681B130715         | 5        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A181105         | 1        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A-120806        | 1        |
| Klenk                 | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 4681A120806         | 15       |
| Nachprüfung           | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 10291007            | 1        |
| Sanacorp              | Stiefmütterchenkraut, geschn. | 12221-01694         | 1        |
| Caelo                 | Stockrosenblüten, geschn.     | 13040402            | 1        |
| Caelo                 | Stockrosenblüten, geschn.     | 13040401            | 2        |
| Caelo                 | Stockrosenblüten, geschn.     | 10244507            | 1        |
| Caelo                 | Sulfamerazin                  | 10218401            | 1        |
| Fagron                | Sulfanilamide                 | 11L01-No8           | 1        |
| Caelo                 | Süßer Fenchel                 | 311903              | 1        |
| Fagron                | Süßer Fenchel                 | 2870A130304         | 3        |
| Fargron/Noweda        | Süßer Fenchel                 | 2870A150810         | 1        |
| Klenk                 | Süßer Fenchel                 | 2870A140528         | 2        |
| Klenk                 | Süßer Fenchel                 | 2870130304A         | 1        |
| Klenk                 | Süßer Fenchel                 | 2870A131002         | 1        |
| Bahnhof-Apotheke      | Süßholzwurzel, geschält       | 17-121112           | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, geschält       | 268001              | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, geschält       | 270192              | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 6381A111004         | 14       |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 1135904             | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 11351911            | 4        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 10011301            | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 1351911             | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 11351913            | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 11351910            | 2        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 638a120806          | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 13104503            | 3        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 13104504            | 4        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 18121302            | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält       | 13194101            | 5        |
| Caesar & Loretz Gm... | Süßholzwurzel, geschält       | 11034014            | 1        |
| Galke                 | Süßholzwurzel, geschält       | 23538               | 1        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, geschält       | 268835              | 1        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, geschält       | 270853              | 3        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, geschält       | 1250213             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                          | Charge      | Spektren |
|-----------------------|-----------------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält           | 12227112    | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381a111004 | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A121126 | 27       |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A130426 | 21       |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | A130426     | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | A130820     | 3        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A130820 | 4        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A140109 | 2        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A130425 | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A110531 | 2        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 638A130820  | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381a121126 | 1        |
| Noweda                | Süßholzwurzel, geschält           | 70226/1     | 1        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A120806 | 3        |
| Phoenix               | Süßholzwurzel, geschält           | 6381A120611 | 12       |
| Sanacorp              | Süßholzwurzel, geschält           | 11351906    | 3        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält           | 277004      | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, geschält           | 11351905    | 3        |
| aurica/phoenix        | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 521206925   | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 2901312151  | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 903312151   | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 279409      | 2        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 5091305     | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 285185      | 2        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 286584      | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 278377      | 3        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 274921      | 3        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 3713Q2151   | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 13037904    | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 10110912    | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 12267103    | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 13037902    | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    |             | 1        |
| Caelo                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 12267104    | 2        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 277004      | 2        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 283316      | 1        |
| Gehe                  | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 284243      | 2        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 6391A080905 | 4        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 6391A110421 | 4        |
| Klenk                 | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 6390A101020 | 1        |
| PHOENIX<br>27.12.2013 | am Süßholzwurzel, ungeschält, ... | 281844      | 1        |
| Bombastus             | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 276468      | 6        |
| Phönix                | Süßholzwurzel, ungeschält, ...    | 276425      | 1        |

## T

| Lieferant | Substanz             | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Taigawurzel, geschn. | 10381818    | 2        |
| Caelo     | Taigawurzel, geschn. | 12326703    | 1        |
| Caelo     | Taigawurzel, geschn. | 10381817    | 1        |
| Caelo     | Taigawurzel, geschn. | 12326707    | 1        |
| Klenk     | Taigawurzel, geschn. | 7011A121204 | 1        |
| Klenk     | Taigawurzel, geschn. | 7011A101206 | 1        |
| Klenk     | Taigawurzel, geschn. | 7011A110714 | 1        |
| Caelo     | Taigawurzel, geschn. | 12326701    | 1        |
| Caelo     | Talkum               | 11318324    | 4        |
| Caelo     | Talkum               | 28121201    | 1        |
| Caelo     | Talkum               | 11164313    | 1        |
| Caelo     | Talkum               | 11164306    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant     | Substanz                       | Charge         | Spektren |
|---------------|--------------------------------|----------------|----------|
| Caelo         | Talkum                         | 12267401       | 4        |
| Caelo         | Talkum                         | 9218303        | 1        |
| Caelo         | Talkum                         | 12267412       | 7        |
| Caelo         | Talkum                         | 11318312       | 2        |
| Caelo         | Talkum                         | 15061301       | 1        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146301       | 1        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146308       | 6        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146307       | 3        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146312       | 4        |
| Caelo         | Talkum                         | 2011406        | 1        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146316       | 3        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146315       | 1        |
| Caelo         | Talkum                         | 12267424       | 5        |
| Caelo         | Talkum                         | 12267423       | 3        |
| Caelo         | Talkum                         | 11318311       | 3        |
| Caelo         | Talkum                         | 11318335       | 4        |
| Caelo         | Talkum                         | 13146302       | 8        |
| Caelo         | Talkum                         | 11318301       | 1        |
| EuRho         | Talkum                         | 1105024-02     | 1        |
| Euro OTC      | Talkum                         | 1205046-01     | 2        |
| Euro OTC      | Talkum                         | 1305022-01     | 7        |
| Euro OTC      | Talkum                         | 1210052-01     | 4        |
| Euro OTC      | Talkum                         | 1305022-02     | 1        |
| Phönix        | Talkum                         | 10148805Retest | 1        |
| Caelo         | Tang, geschn.                  | 11351109       | 1        |
| Caelo         | Tang, geschn.                  | 14071502       | 1        |
| Caelo         | Tang, geschn.                  | 11352209       | 1        |
| Klenk         | Tang, geschn.                  | 1051A110920    | 1        |
| Caelo         | Tang, geschn.                  | 280172         | 4        |
| Sanacorp      | Tang, geschn.                  | 11351105       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 10081206       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 12152402       | 2        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 11371610       | 5        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 11371609       | 3        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 2101301        | 1        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 11371613       | 2        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 15299101       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 52470437       | 1        |
| Galke         | Taubnesselblüten               | 21691          | 4        |
| Galke         | Taubnesselblüten               | 22704          | 1        |
| Klenk         | Taubnesselblüten               | 1470A120111    | 4        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 11371611       | 2        |
| Caelo         | Taubnesselblüten               | 12275802       | 1        |
| Klenk         | Taubnesselblüten               | 1470A080103    | 1        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371702       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371706       | 3        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371709       | 2        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371711       | 2        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371705       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371712       | 1        |
| Caelo         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 11371703       | 1        |
| Galke         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 22253          | 2        |
| Galke         | Taubnesselkraut mit Blüten,... | 19706          | 1        |
| Bombastus     | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 277598         | 3        |
| Aurica/Phönix | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 520702152      | 1        |
| Caelo         | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 12268608       | 10       |
| Caelo         | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 11097605       | 2        |
| Caelo         | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 11097609       | 3        |
| Caelo         | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 10104012       | 1        |
| Caelo         | Tausendgüldenkraut, geschn.    | 8021302        | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                    | Charge       | Spektren |
|------------------|-----------------------------|--------------|----------|
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 15224102     | 1        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 12268606     | 14       |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 12379601     | 1        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 11097602     | 1        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 3711B120628  | 1        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 12268601     | 3        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 12268605     | 4        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 12268602     | 19       |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 16240512     | 1        |
| Caelo            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 18029609     | 1        |
| Finze            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 11097610     | 1        |
| Galke            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 9721         | 1        |
| Klenk            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 3711B111216  | 1        |
| Klenk            | Tausendgüldenkraut, geschn. | B120628      | 1        |
| Klenk            | Tausendgüldenkraut, geschn. | 3711B-111216 | 1        |
| Phoenix          | Tausendgüldenkraut, geschn. | 11097612     | 9        |
| Phönix           | Tausendgüldenkraut, geschn. | 11093612     | 2        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 12031806     | 1        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 12031810     | 1        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 12031809     | 1        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 12031811     | 1        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 6331B110426  | 2        |
| Caelo            | Teufelskrallenwurzel        | 12031803     | 1        |
| Galke            | Teufelskrallenwurzel        | 20282        | 2        |
| Galke            | Teufelskrallenwurzel        | 21018        | 2        |
| Gehe             | Teufelskrallenwurzel        | 1114005      | 1        |
| Klenk            | Teufelskrallenwurzel        | 10111204     | 1        |
| Klenk            | Teufelskrallenwurzel        | 6331B130129  | 5        |
| Klenk            | Teufelskrallenwurzel        | 6331B120508  | 3        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289301     | 4        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 11082413     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 2021301      | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15101307     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 412091-2P    | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289312     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 13407304     | 2        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15026401     | 3        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 11081515     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15312501     | 2        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 1531501      | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15312511     | 2        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 14156501     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289307     | 8        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12189404     | 2        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289305     | 2        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15312508     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289303     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12289306     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 15312504     | 1        |
| Caelo            | Theriak, gepulvert          | 12189401     | 1        |
| Caesar/Noweda    | Theriak, gepulvert          | 12289309     | 1        |
| Klenk            | Theriak, gepulvert          | 12189403     | 1        |
| Aurica           | Thymian, gerebelt           | 521207003    | 1        |
| Bahnhof-Apotheke | Thymian, gerebelt           | 17-121112    | 1        |
| Bombastus        | Thymian, gerebelt           | 277996       | 2        |
| Bombastus        | Thymian, gerebelt           | 277466       | 1        |
| Bombastus        | Thymian, gerebelt           | 243485       | 1        |
| Caelo            | Thymian, gerebelt           | 10365807     | 2        |
| Caelo            | Thymian, gerebelt           | 10365816     | 1        |
| Caelo            | Thymian, gerebelt           | 8061206      | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz          | Charge              | Spektren |
|-----------|-------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345004            | 4        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 15101201            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 12111201            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345007            | 5        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 21121204            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345001            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345010            | 6        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 29011303            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11021301            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 22021301            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 23021304            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 26021301            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 4041301             | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345014            | 12       |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 25041302            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345013            | 9        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 1134514             | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13081301            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 25091304            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 29101301            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11121306            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13011402            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048308            | 2        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 16011401            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 4021512             | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048314            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 14119001            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 15104401            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345002            | 1        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345006            | 3        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048302            | 2        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048301            | 14       |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048309            | 4        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 10365815            | 2        |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 11345011            | 13       |
| Caelo     | Thymian, gerebelt | 13048309-3475312161 | 1        |
| Euro OTC  | Thymian, gerebelt | 4622A130109         | 75       |
| Galke     | Thymian, gerebelt | 19386               | 2        |
| Galke     | Thymian, gerebelt | 28719               | 1        |
| Galke     | Thymian, gerebelt | 20719               | 2        |
| Galke     | Thymian, gerebelt | 1833                | 1        |
| Gehe      | Thymian, gerebelt | 4622A110120         | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A110728         | 25       |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A120111         | 35       |
| Hepart AG | Thymian, gerebelt | A130109             | 2        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622a110728         | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 1910211688          | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622a130109         | 2        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A141203         | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622B110519         | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 2103311688          | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | A130910             | 3        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A130910         | 2        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A12011          | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A-120111        | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A170207         | 1        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622A170905         | 3        |
| Klenk     | Thymian, gerebelt | 4622a120111         | 3        |
| Noweda    | Thymian, gerebelt | 521303908           | 1        |
| Bombastus | Thymian, gerebelt | 273909              | 3        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                 | Charge      | Spektren |
|-----------------------|--------------------------|-------------|----------|
| Caelo                 | Thymian, gerebelt        |             | 1        |
| Weltecke              | Thymian, gerebelt        | 67101212    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 11003004    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 11003009    | 2        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 22061202    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 110030009   | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267604    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267609    | 3        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 11003013    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 122676707   | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267606    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267602    | 2        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267610    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267608    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267007    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267201    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 17030712    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 18240501    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 18240505    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 17030709    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 17030708    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 18240506    | 1        |
| Caelo                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267605    | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 11003012    | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 11003014    | 1        |
| Caesar & Loretz Gm... | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267601    | 2        |
| Caesar & Loretz Gm... | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 12267603    | 1        |
| Klenk                 | Tinnevelly-Sennesfrüchte | 1041B120327 | 2        |
| Caelo                 | Tonkabohnen              | 1078C       | 1        |
| Caelo                 | Tonkabohnen              | 12145101    | 2        |
| Caelo                 | Tonkabohnen              | 12144101    | 1        |
| Caelo                 | Tonkabohnen              | 20111312    | 1        |
| Noweda                | Tonkabohnen              | 1040A111026 | 1        |
| Aurica                | Tormentillwurzelstock    | 521304332   | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 11102010    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12040704    | 2        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 10081203    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 2512A-02188 | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12040717    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12216802    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12040707    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 411082-2-P  | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 30011405    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 25022014A   | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 14008005    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15085501    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 14360103    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15178203    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15178206    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15364316    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12216806    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 14008001    | 2        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15364302    | 5        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 4753268     | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12040708    | 9        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 12040713    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 1914A-02188 | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 6911B140227 | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 14140001    | 1        |
| Caelo                 | Tormentillwurzelstock    | 15178202    | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                       | Charge      | Spektren |
|------------------|--------------------------------|-------------|----------|
| Caelo            | Tormentillwurzelstock          | 12216803    | 4        |
| Caelo            | Tormentillwurzelstock          | 12216805    | 1        |
| Caelo            | Tormentillwurzelstock          | 14008002    | 2        |
| Caelo            | Tormentillwurzelstock          | 12216801    | 4        |
| Cealo/Gehe       | Tormentillwurzelstock          | 14140006    | 3        |
| Galke            | Tormentillwurzelstock          | 21091       | 1        |
| Galke            | Tormentillwurzelstock          | 21744       | 2        |
| Caelo            | Tormentillwurzelstock          | 13220502    | 1        |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6911B131029 | 4        |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6911B141114 | 2        |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6911B150825 | 4        |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6911B140227 | 1        |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6911B111013 | 10       |
| Klenk            | Tormentillwurzelstock          | 6914b120112 | 1        |
| kräuter schulte  | Tormentillwurzelstock          | 51952       | 1        |
| Noweda10.02.2017 | Tormentillwurzelstock          | 15364313    | 3        |
| phönix           | Tormentillwurzelstock          | 15364343    | 1        |
| Phönix           | Tormentillwurzelstock          | 15364302    | 1        |
| Richter          | Tormentillwurzelstock          | P209904     | 1        |
| Sanacorp         | Tormentillwurzelstock          | 12040712    | 3        |
| AHD              | Tragant, gepulvert             | 15379906    | 4        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 8081201     | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 9081202     | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15121203    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 11128905    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 12285402    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 14011302    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 12285403    | 4        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 1228503     | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15041302    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13095203    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13095208    | 3        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 20111305    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 7021402     | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13277802    | 4        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 14162205    | 7        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13204705    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15085607    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 153799      | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 16110802    | 2        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 14162207    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15379907    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 14162207    | 2        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13204701    | 4        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15085606    | 7        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 13277804    | 4        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15085602    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 12108806    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 1327802     | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 12285408    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 16110807    | 3        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 16350004    | 1        |
| Fagron           | Tragant, gepulvert             | 13204705    | 5        |
| JENNE            | Tragant, gepulvert             | 16110801    | 1        |
| Caelo            | Tragant, gepulvert             | 15085602    | 4        |
| Fagron           | Triamcinolonacetamid 1:10 V... | 12107-N04   | 1        |
| Fagron           | Triamcinolonacetamid 1:10 V... | 11g14-n02   | 1        |
| Fagron           | Triamcinolonacetamid 1:10 V... | 11G14-N02   | 1        |
| Fagron           | Triamcinolonacetamid 1:10 V... | 13F21-N01   | 2        |
| Fagron           | Triamcinolonacetamid 1:10 V... | 12F21-N01   | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant             | Substanz                       | Charge            | Spektren |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------|----------|
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 14F17-N02         | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 13A15-N05         | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 13F20-N010113/150 | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12107-N04022/359  | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12I07-N04         | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12G23-N06         | 2        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12I07-N04         | 1        |
| Fagron/17.07.2013/... | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12I07-N04         | 1        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12A05-N07         | 3        |
| Fagron                | Triamcinolonacetonid 1:10 V... | 12E23-N01         | 2        |
| Caelo                 | Tricalciumphosphat             | 1056303           | 1        |
| EuRho                 | Tricalciumphosphat             | 13031203          | 1        |
| Euro OTC              | Tricalciumphosphat             | 1206002-01        | 3        |
| Euro OTC              | Tricalciumphosphat             | 1304025-01        | 2        |
| Fagron                | Tricalciumphosphat             | 12I13-N03         | 1        |
| Anzag                 | Trichloressigsäure             | 12135204          | 2        |
| apomix                | Trichloressigsäure             | 12G04-M11         | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 12135201          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 12g04m11          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 11294318          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 12135203          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 12135210          | 2        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 6091306           | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 14101711          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 13056203          | 3        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 12135207          | 5        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 13056212          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 10379401          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 10130802          | 1        |
| Fagron                | Trichloressigsäure             | 13B19-M04         | 1        |
| Fagron                | Trichloressigsäure             | 13H22-M04         | 1        |
| Merck                 | Trichloressigsäure             | 12821             | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 13056213          | 1        |
| Caelo                 | Trichloressigsäure             | 13056209          | 1        |
| Caelo                 | Trockenperlen Caelo orange     | 11005811          | 1        |

## U

| Lieferant | Substanz            | Charge      | Spektren |
|-----------|---------------------|-------------|----------|
| Caelo     | Ulmenrinde, geschn. | 10347204    | 1        |
| Caelo     | Ulmenrinde, geschn. | 12287902    | 2        |
| Caelo     | Ulmenrinde, geschn. | 10347203    | 1        |
| Klenk     | Ulmenrinde, geschn. | 841a120413  | 1        |
| Klenk     | Ulmenrinde, geschn. | 841A1101120 | 1        |

## V

| Lieferant | Substanz               | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 11124008            | 1        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 13038701            | 4        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 11124007            | 1        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 1303872             | 1        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 13038703            | 2        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 10011403            | 1        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 13232107            | 1        |
| Caelo     | Veilchenkraut, geschn. | 11124007-3284310662 | 1        |
| Caelo     | Veilchenwurzel         | 11026704            | 2        |
| Caelo     | Veilchenwurzel         | 11026706            | 1        |
| Caelo     | Veilchenwurzel         | 13113401            | 2        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                     | Charge              | Spektren |
|-----------|------------------------------|---------------------|----------|
| Caelo     | Veilchenwurzel               | 1026706             | 1        |
| Caelo     | Veilchenwurzel               | 13113404            | 1        |
| Fagron    | Veilchenwurzel               | 11026705            | 3        |
| Galke     | Veilchenwurzel               | 21303               | 1        |
| Klenk     | Veilchenwurzel               | B111013             | 1        |
| Klenk     | Veilchenwurzel               | 6831B111013         | 1        |
| Klenk     | Veilchenwurzel               | B130102             | 1        |
| Sanacorp  | Veilchenwurzel               | 11026701            | 1        |
| Caelo     | Veilchenwurzel               | 13113402            | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 4301A100126         | 2        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 8111202             | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12295702            | 3        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12295704            | 4        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 4312M-01674         | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12368904            | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 14079304            | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12368903            | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 7102427             | 1        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12368906            | 3        |
| Finze     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 10237202            | 1        |
| Klenk     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 4301A120912         | 1        |
| Klenk     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 4301A121120         | 3        |
| Caelo     | Vogelknöterichkraut, geschn. | 12368902            | 5        |
| -         | Vogelmierenkraut, geschn.    | 2011A-01686         | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13040501            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13040503            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13254403            | 2        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13254401            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 4551B130902         | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 14212411            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 16143603            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13040502-3283310662 | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 16143608            | 2        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13040502            | 2        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13254404            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 13040504            | 1        |
| Klenk     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 4551b110222         | 1        |
| Klenk     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 4551B090528         | 1        |
| Phoenix   | Vogelmierenkraut, geschn.    | 18100704            | 1        |
| Caelo     | Vogelmierenkraut, geschn.    | 14212405            | 1        |

## W

| Lieferant     | Substanz                   | Charge      | Spektren |
|---------------|----------------------------|-------------|----------|
| Aurica / 11   | Wacholderbeeren            | 521301390   | 1        |
| Aurica/Phönix | Wacholderbeeren            | 521006043   | 1        |
| Caelo         | Wacholderbeeren            | 12028610    | 1        |
| Caelo         | Wacholderbeeren            | 12330505    | 2        |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | 2890A101201 | 5        |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | 2890A120709 | 14       |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | A120709     | 3        |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | 2890a101201 | 3        |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | 2890a120709 | 1        |
| Klenk         | Wacholderbeeren            | 2890A130513 | 2        |
| Phoenix       | Wacholderbeeren            |             | 1        |
| Phönix        | Wacholderbeeren            | 13020903    | 1        |
| Sanacorp      | Wacholderbeeren            | 12330509    | 1        |
| Caelo         | Wacholderbeeren, zerstoßen | 13031302    | 1        |
| Caelo         | Wacholderbeeren, zerstoßen | 14149502    | 1        |
| Caelo         | Wacholderbeeren, zerstoßen | 13367302    | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant          | Substanz                   | Charge             | Spektren |
|--------------------|----------------------------|--------------------|----------|
| Gehe               | Wacholderbeeren, zerstoßen | 13020903           | 1        |
| Gehe am 27.03.2014 | Wacholderbeeren, zerstoßen | 2890A130513        | 1        |
| Klenk              | Wacholderbeeren, zerstoßen | 2896B121016        | 7        |
| Anzag              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103504           | 2        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 10375802           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 4409M-01621        | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 52236077           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 10375812           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 18031304           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103508           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103510           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103513           | 2        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103509           | 1        |
| Caelo              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 12103514           | 1        |
| Gahlke             | Waldmeisterkraut, geschn.  | 22100              | 1        |
| Klenk              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 3601B090114        | 1        |
| Klenk              | Waldmeisterkraut, geschn.  | B090114            | 3        |
| Klenk              | Waldmeisterkraut, geschn.  | 3601B140321        | 1        |
| Kräuter-Schulte    | Waldmeisterkraut, geschn.  | 52878              | 1        |
| ANZAG              | Walnussblätter, geschn.    | 12124603           | 15       |
| Anzag ek: 4,58EUR  | Walnussblätter, geschn.    | 2111A120123        | 9        |
| 25...              |                            |                    |          |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103010           | 5        |
| ApoFit/Noweda      | Walnussblätter, geschn.    | 271137             | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 10050416           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103003           | 2        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103004           | 2        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103007           | 6        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103008           | 5        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 3051301            | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 1214603            | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 11103001           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 12124602           | 3        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 25041404           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 12124502           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064903           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064906           | 3        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 8071502            | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 15126004           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 15126003           | 6        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 1005903            | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 12124601           | 8        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 16044002           | 4        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 16044008           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 15126002           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 3712Q-01499        | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 12124603-341930192 | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 1414Q01499         | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064909           | 2        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064910           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064902           | 5        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 4713U01499         | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 414Q1499           | 1        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 12124605           | 8        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 14064904           | 4        |
| Caelo              | Walnussblätter, geschn.    | 15126008           | 6        |
| Galke              | Walnussblätter, geschn.    | 21061              | 1        |
| Gehe               | Walnussblätter, geschn.    | 10050412           | 1        |
| Gehe               | Walnussblätter, geschn.    | 2111B151028        | 3        |
| Hepart AG          | Walnussblätter, geschn.    | A120123            | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant               | Substanz                | Charge       | Spektren |
|-------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| Caelo                   | Walnussblätter, geschn. | 11103009     | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | 2111A110816  | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | F-280513-1   | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | A130410      | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | 2111A131029  | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | 2111A130410  | 4        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | 2111A-120123 | 1        |
| Klenk                   | Walnussblätter, geschn. | 211B151028   | 1        |
| noweda                  | Walnussblätter, geschn. |              | 1        |
| Bombastus               | Walnussschalen, geschn. | 711B1206130  | 1        |
| Caelo                   | Walnussschalen, geschn. | 11016604     | 1        |
| Caelo                   | Walnussschalen, geschn. | 11325606     | 2        |
| Caelo                   | Walnussschalen, geschn. | 11325605     | 1        |
| Caelo                   | Walnussschalen, geschn. | 11016605     | 1        |
| Caelo                   | Walnussschalen, geschn. | 11325603     | 1        |
| Fiebig 16.11.12 ek:2,35 | Walnussschalen, geschn. | 711B111020   | 5        |
| Gehe                    | Walnussschalen, geschn. | 711B110128   | 3        |
| Klenk                   | Walnussschalen, geschn. | 711B120613   | 3        |
| Klenk                   | Walnussschalen, geschn. | 711B080806   | 1        |
| Klenk                   | Walnussschalen, geschn. | 711b120613   | 1        |
| Klenk                   | Walnussschalen, geschn. | 711B120906   | 2        |
| -                       | Wegwartekraut, geschn.  | 4411I-01634  | 1        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12034302     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12034303     | 3        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12354302     | 3        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 14031315     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12354304     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12354306     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12369102     | 3        |
| Caelo                   | Wegwartekraut, geschn.  | 12034301     | 2        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751A120123  | 2        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | A120123      | 2        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751A080902  | 1        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751A120307  | 7        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751a120307  | 1        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751c120614  | 1        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 3751A-100118 | 1        |
| Klenk                   | Wegwartekraut, geschn.  | 4510I-01634  | 1        |
| Sanacorp                | Wegwartekraut, geschn.  | 12369101     | 6        |
| Klenk                   | Wegwartewurzel, geschn. | 66221A101202 | 1        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 6221A101202  | 4        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 11374501     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 11374504     | 3        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 11374506     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 6221As101202 | 1        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 11081803     | 1        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 11374510     | 2        |
| Caelo                   | Wegwartewurzel, geschn. | 91338319     | 1        |
| Klenk                   | Wegwartewurzel, geschn. | 6221A090311  | 1        |
| Klenk                   | Wegwartewurzel, geschn. | 6221N130201  | 1        |
| Klenk                   | Wegwartewurzel, geschn. | A130304      | 1        |
| Klenk                   | Wegwartewurzel, geschn. | 6221A130304  | 1        |
| Bomba/AHD               | Weidenrinde, geschn.    | 280362       | 1        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 261615       | 1        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 277005       | 3        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 278458       | 2        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 277847       | 1        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 288869       | 1        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 251385       | 1        |
| Bombastus               | Weidenrinde, geschn.    | 292710       | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite



*fortgesetzt von vorheriger Seite*

| Lieferant        | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Bombastus        | Weidenrinde, geschn.             | 282270              | 1        |
| Bombastus        | Weidenrinde, geschn.             | 281533              | 2        |
| Bombastus        | Weidenrinde, geschn.             | 161594              | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 11073210            | 3        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 11073201            | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 12185201            | 5        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 21011302            | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 12185206            | 5        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 11073208            | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 2185206             | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 12185208            | 12       |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 9071301             | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 13180702            | 4        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 13180705            | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 12185204            | 4        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 12185207            | 3        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 13180701            | 1        |
| Caelo            | Weidenrinde, geschn.             | 13180705-3530411072 | 1        |
| Galke            | Weidenrinde, geschn.             | 20338               | 1        |
| Klenk            | Weidenrinde, geschn.             | 811B100910          | 3        |
| Klenk            | Weidenrinde, geschn.             | B100910             | 6        |
| Noweda           | Weidenrinde, geschn.             | 4609A-01305         | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 12064506            | 1        |
| Bahnhof-Apotheke | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 17-121107           | 1        |
| Bombastus        | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 281846              | 2        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 7071201             | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 9378908             | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 29121201            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 2412E-01641         | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 1031301             | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 18031305            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 28031318            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 12041301            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 21061307            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 13071301            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 10326107            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 2081305             | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 412041              | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 16081302            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 16081304            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 15101302            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 13200203            | 7        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 31101303            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 15011411            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 13355906            | 2        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 14267909            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 10326104            | 5        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 13200201            | 3        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 13200202-3481312102 | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 10326108            | 14       |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 12117701-3371319012 | 1        |
| Galke            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 47502               | 1        |
| Galke            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 22347               | 4        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 4721C2120321        | 1        |
| Hepart AG        | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 10326110            | 2        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | C120321             | 1        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | A120418             | 1        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 4721B130528         | 1        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 4721A101010         | 2        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. . . | 4721C120321         | 10       |

*fortgesetzt auf folgender Seite*

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                         | Charge              | Spektren |
|------------------|----------------------------------|---------------------|----------|
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 4721A120418         | 11       |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 4721C110701         | 4        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 4721C130618         | 4        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 4721A120903         | 7        |
| Klenk            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 2512U-01641         | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, kleinbl. ... | 12117701            | 8        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, schmalb. ... | 11347318            | 2        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, schmalb. ... | 11347311            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, schmalb. ... | 13104702            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, schmalb. ... | 11347316            | 1        |
| Caelo            | Weidenröschenkraut, schmalb. ... | 13200203            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 12120005            | 5        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 10349210            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 10349213            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 12120008            | 2        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 13112801            | 5        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 13112809            | 2        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 4614M-02030         | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 15140810            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 802929              | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 15140809            | 2        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 15140805            | 2        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 15140804            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 12120006            | 3        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 13112803            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 13112807            | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 14107803            | 2        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 12120012-3421310191 | 1        |
| Caelo            | Weihrauch-Granulat               | 13112803-3494411030 | 1        |
| Fagron           | Weihrauch-Granulat               |                     | 1        |
| Gahlke           | Weihrauch-Granulat               | 21949               | 1        |
| vedono           | Weihrauch-Granulat               | 12120009            | 5        |
| vedono           | Weihrauch-Granulat               | 12120012            | 1        |
| an               | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 1971A130930         | 2        |
| Bahnhof-Apotheke | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 7-121011            | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 264044              | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 267551              | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 272881              | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 267000              | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 273287              | 1        |
| Bombastus        | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 278756              | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 10273512            | 2        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 10273515            | 6        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 11366001            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 11068206            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 12225104            | 12       |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 1222514             | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 12225108            | 7        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | IntCh:313082        | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 12225107            | 5        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 13276703            | 3        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 15188802            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 1518802             | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 16025802            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 2225104             | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 109076              | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 1225107             | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 12225207            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 52467476            | 1        |
| Caelo            | Weißdornblätter mit Blüten, ...  | 1221707             | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant            | Substanz                       | Charge               | Spektren |
|----------------------|--------------------------------|----------------------|----------|
| Galke                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 21126                | 3        |
| Gehe                 | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1351B111207          | 2        |
| Kenk / Phoenix       | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A130307          | 6        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A110620          | 5        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A120215          | 3        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 14101301             | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 28101307             | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 20121302             | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | A130307              | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971a120813          | 2        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1972A120727          | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A120813          | 20       |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A120727          | 13       |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971a120215          | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A120813-34103101 | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A130307-3447     | 1        |
| Klenk                | Weißdornblätter mit Blüten,... | 1971A130307-35014110 | 1        |
| Bombastus            | Weißdornblätter mit Blüten,... | 275310               | 2        |
| vedono               | Weißdornblätter mit Blüten,... | 12225103             | 4        |
| Alliance             | Weißdornblüten                 | 13010403             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 13010403             | 5        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 7121201              | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 11068208             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 11068206             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 13010402             | 2        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 11068209             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 13010402             | 3        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 11068202             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 21051301             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 25101301             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 13253303             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 13253304             | 1        |
| Caelo                | Weißdornblüten                 | 1351B130819          | 3        |
| Caesar & Loretz GmbH | Weißdornblüten                 | 11068206             | 3        |
| Hepart AG            | Weißdornblüten                 | 13010401             | 1        |
| Klenk                | Weißdornblüten                 | 1351B111207          | 4        |
| Klenk                | Weißdornblüten                 | B1112107             | 1        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 11278202             | 1        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 12326308             | 1        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 13101402             | 2        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 12326306             | 1        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 13367203             | 1        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 12326307             | 2        |
| Klenk                | Weißdornfrüchte                | 2806B110818          | 2        |
| Klenk                | Weißdornfrüchte                | 2806B121203          | 2        |
| Caelo                | Weißdornfrüchte                | 12326304             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11041610             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350106             | 2        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350115             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 10176518             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350124             | 4        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350107             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 82043269             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 13041803             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 13041835             | 2        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 13041801             | 2        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 13041834             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350107             | 5        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 13041803             | 1        |
| Caelo                | Weißer Ton                     | 11350125             | 4        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant        | Substanz                      | Charge       | Spektren |
|------------------|-------------------------------|--------------|----------|
| Caelo            | Weißer Ton                    | 13041835     | 1        |
| Caelo            | Weißer Ton                    | 63033516     | 1        |
| Klenk            | Weißer Ton                    | 424A100819   | 2        |
| Klenk            | Weißer Ton                    | 45131I01190  | 1        |
| Klenk            | Weißer Ton                    | 424A130507   | 4        |
| Klenk            | Weißer Ton                    | 424A130507   | 2        |
| Bahnhof-Apotheke | Wermutkraut, geschn.          | 17-121107    | 1        |
| Bombastus        | Wermutkraut, geschn.          | 281000       | 1        |
| Bombastus        | Wermutkraut, geschn.          | 265417       | 2        |
| Bombastus        | Wermutkraut, geschn.          | 221868       | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 11285802     | 2        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 11285810     | 6        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 6101203      | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355801     | 20       |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 7031301      | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355807     | 10       |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 13174401     | 3        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 7011401      | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 13381902     | 3        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 13381905     | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 15408304     | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 13174402     | 2        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 11285805     | 2        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355804     | 8        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355802     | 3        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355805     | 4        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355808     | 2        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 11285803     | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 272957       | 1        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 277513       | 1        |
| Galke            | Wermutkraut, geschn.          | 21330        | 1        |
| Gehe             | Wermutkraut, geschn.          | 11285811     | 1        |
| Gehe             | Wermutkraut, geschn.          | 13381901     | 1        |
| Klenk            | Wermutkraut, geschn.          | 3461A121130  | 2        |
| Klenk            | Wermutkraut, geschn.          | 3461A110324  | 2        |
| Klenk            | Wermutkraut, geschn.          | A110324      | 1        |
| Klenk            | Wermutkraut, geschn.          | 3461A1100324 | 1        |
| Phoenix          | Wermutkraut, geschn.          | 12103003     | 8        |
| Phönix           | Wermutkraut, geschn.          | 12355806     | 7        |
| Sanacorp         | Wermutkraut, geschn.          | 12103002     | 2        |
| Caelo            | Wermutkraut, geschn.          | 12355803     | 27       |
| Caelo            | Wundkleeblüten, grob gerebelt | 13104301     | 2        |

## Y

| Lieferant                    | Substanz           | Charge   | Spektren |
|------------------------------|--------------------|----------|----------|
| Caelo                        | Ysopkraut, geschn. | 11374304 | 1        |
| Caelo                        | Ysopkraut, geschn. | 13143902 | 1        |
| Caesar & Loretz/ Nowe-<br>da | Ysopkraut, geschn. | 11374301 | 1        |
| Galke                        | Ysopkraut, geschn. | 20939    | 1        |
| Phönix                       | Ysopkraut, geschn. | 11374306 | 1        |
| Sanacorp                     | Ysopkraut, geschn. | 11374303 | 2        |
| Sanacorp                     | Ysopkraut, geschn. | 13336101 | 7        |

**Z**

| Lieferant       | Substanz                      | Charge         | Spektren |
|-----------------|-------------------------------|----------------|----------|
| Caelo           | Zimtrinde, gepulvert (Gewürz) | 12242806       | 2        |
| Caelo           | Zimtrinde, gepulvert (Gewürz) | 12242815       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, gepulvert (Gewürz) | 12242818       | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, gepulvert (Gewürz) | 614B161128     | 1        |
| Akazie          | Zimtrinde, geschn.            | 20.09.2015     | 1        |
| Akazien-Apo     | Zimtrinde, geschn.            | Test           | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 11357909       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 11357912       | 2        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 12309902       | 3        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 12309908       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 25111307       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 12309909       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 13304401       | 2        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 13304415       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 13304402       | 2        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 13304409       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 13304407       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 15151905       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 16061702       | 1        |
| Fargon / Gehe   | Zimtrinde, geschn.            | 15104201       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 15151902       | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, geschn.            | 16245105       | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, geschn.            | 610A101018     | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, geschn.            | 610A130927     | 1        |
| siehe Protokoll | Zimtrinde, geschn.            | sieheProtokoll | 1        |
| Caelo           | Zimtrinde, Stangen            | 12148904       | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, Stangen            | A101018        | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, Stangen            | B121016        | 1        |
| Klenk           | Zimtrinde, Stangen            | 610A101018     | 1        |
| Phönix          | Zimtrinde, Stangen            | 610A130927     | 1        |
| Sanacorp        | Zimtrinde, Stangen            | 13231601       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 11095601       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 81554199       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 11095621       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 12257802       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 12257809       | 2        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 12257816       | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 4012Q-02798    | 1        |
| Caelo           | Zinksulfat-Heptahydrat        | 12257818       | 1        |
| Euro OTC        | Zinksulfat-Heptahydrat        | 1201031-01     | 1        |
| Euro OTC        | Zinksulfat-Heptahydrat        | 1105002-01     | 1        |
| Euro OTC        | Zinksulfat-Heptahydrat        | 1309011_0      | 1        |
| Euro OTC        | Zinksulfat-Heptahydrat        | 1201031-02     | 1        |
| Euro OTC        | Zinksulfat-Heptahydrat        | 1201031-2      | 1        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 13149703       | 1        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 13341301       | 1        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 11301509       | 2        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 11301501       | 1        |
| Klenk           | Zitronengras, geschn.         | 7721A130708    | 1        |
| Klenk           | Zitronengras, geschn.         | A120906        | 1        |
| Klenk           | Zitronengras, geschn.         | A130907        | 1        |
| Klenk           | Zitronengras, geschn.         | 7721A120906    | 1        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 13149701       | 4        |
| Caelo           | Zitronengras, geschn.         | 11301503       | 1        |
| Wolf            | Zitronengras, geschn.         | B654           | 1        |
| Caelo           | Zitronenschalen, geschn.      | 12217402       | 1        |
| Caelo           | Zitronenschalen, geschn.      | 12217401       | 1        |
| Caelo           | Zitronenschalen, geschn.      | 12217404       | 1        |
| Galke           | Zitronenschalen, geschn.      | 22975          | 1        |

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

| Lieferant | Substanz                         | Charge      | Spektren |
|-----------|----------------------------------|-------------|----------|
| Klenk     | Zitronenschalen, geschn.         | 621A130221  | 1        |
| Klenk     | Zitronenschalen, geschn.         | 621A091016  | 1        |
| Klenk     | Zitronenschalen, geschn.         | B130521     | 1        |
| Klenk     | Zitronenschalen, geschn.         | A130221     | 3        |
| Caelo     | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 13037702    | 1        |
| Caelo     | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 12137505    | 1        |
| Caelo     | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 12137507    | 3        |
| Caelo     | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 10018208    | 1        |
| Klenk     | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 2411B110408 | 2        |
| Wolf      | Zitronenverbenenblätter, geschn. | E-587       | 1        |
| Wolf      | Zitronenverbenenblätter, geschn. | B-312       | 1        |
| Wolf      | Zitronenverbenenblätter, geschn. | 23635       | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 12007504    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 13165501    | 2        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 13165504    | 4        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 15277101    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 15352606    | 1        |
| Klenk     | Zitwerwurzelstock, gepulvert     | 12007505    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 11091603    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 13010104    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 25111304    | 1        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 12125301    | 3        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 13010102    | 3        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 12125304    | 2        |
| Klenk     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 6941B121025 | 3        |
| Klenk     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 6941B110329 | 2        |
| Noweda    | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 11091605    | 3        |
| Caelo     | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 111091607   | 1        |
| vedono    | Zitwerwurzelstock, geschn.       | 13010106    | 3        |

## Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

*„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

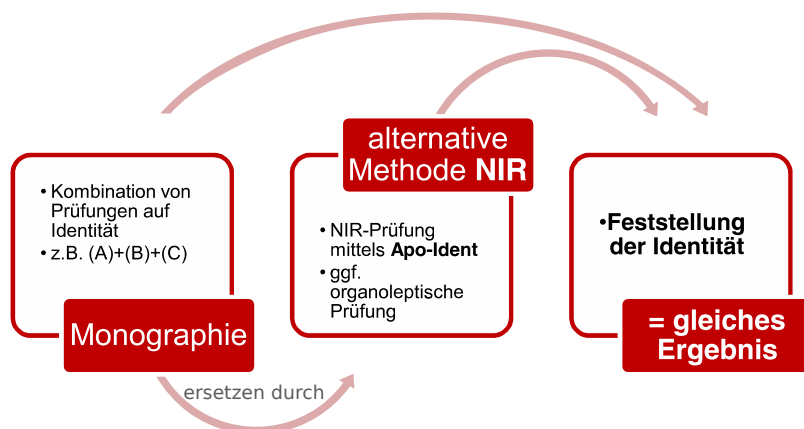


**Abbildung 2:** Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

## ***Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch***

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.



## **Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe**

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt [Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen](#) unter 2. *Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in f) beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

### **Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen**

Für die Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

#### **Submodell - Submodell 01**

Cetylpalmitat  
Hartfett  
Hartfett W35  
Hartparaffin  
Kakaobutter  
Magnesiumstearat  
Natriumdodecylsulfat  
Paraffine, mikrokristalline  
Wachs, gebleichtes  
Wachs, gelbes

#### **Submodell - Submodell 02**

Betamethason  
Dexamethason  
Fluocinolonacetonid  
Gramicidin  
Methylprednisolon  
Prednisolon  
Triamcinolonacetonid  
Tyrothricin

#### **Submodell - Submodell 03**

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat  
Amphotericin B  
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion  
Bacitracin  
Betamethason-17-valerat 1:10 Verreibung (Reisstärke)  
Calciumglycerophosphat  
Calciumpantothenat  
Carmellose-Natrium  
Colecalciferol-Trockenkonzentrat  
Colistinsulfat  
Cyanocobalamin  
Dexamethason 1:10 Verreibung (Reisstärke)  
Erythromycinlactobionat  
Estradiol-Hemihydrat  
Estriol  
Eucalyptusblätter, geschn.  
Fructose  
Gelatine, weiß

Kartoffelstärke  
Maisstärke  
Methylcobalamin  
Natriumhyaluronat  
Nystatin  
Oxalsäure  
Polymyxin-B-sulfat  
Prednisolon 1:10 Verreibung (Reisstärke)  
Reisstärke  
Riboflavin  
Scopolaminhydrobromid  
Selenhefe  
SyrSpend® SF Alka  
SyrSpend® SF pH4  
SyrSpend® SF pH4 neo  
Tosylchloramid-Natrium  
Triamcinolon  
Weizenstärke

#### **Submodell - Submodell 04**

Carbomere  
Finasterid  
Gentamicinsulfat  
Magnesiumcitrat  
Mg-Ca-K-collaminphosphat  
Natriumtetraborat  
Neomycinsulfat  
Riboflavinphosphat-Natrium  
Tobramycinsulfat  
Zinkgluconat

#### **Submodell - Submodell 05**

Fusidinsäure  
Povidon  
Povidon-Iod  
Progesteron  
Spironolacton  
Testosteronpropionat  
Ubidecarenon

#### **Submodell - Submodell 07**

Betamethasonvalerat  
Budesonid  
Erythromycin

#### **Submodell - Submodell 08**

Ephedrinhydrochlorid  
Prednisolonacetat  
Prednison

**Submodell - Submodell 09**

Acetylsalicylsäure  
Benzoessäure  
Dequaliniumchlorid  
Dithranol  
Eosin gelblich  
Levothyroxin-Natrium  
Natriumsalicylat  
Oxytetracyclinhydrochlorid  
Tannin

**Submodell - Submodell 12**

Clioquinol  
Mesalazin  
Miconazolnitrat  
Nicotinsäure  
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat

**Submodell - Submodell 13**

Alfatradiol  
Amifampridin  
Amitriptylinhydrochlorid  
Capsaicin  
Chininhydrochlorid  
Ciprofloxacinhydrochlorid  
Cyproteronacetat  
Heparin-Natrium  
Levocarnitin  
Methoxsalen  
Natriumcitrat  
Norethisteronacetat  
Oxybutyninhydrochlorid  
Prednicarbat  
Pyridoxal-5-phosphat  
Saccharose  
Tetracain  
Triclosan  
Valin

**Submodell - Submodell 14**

Aescin, wasserlöslich  
Atropinsulfat  
Calciumorotat-Dihydrat  
Chinolingelb  
Hydrocortison  
Kaliumsorbat  
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig  
Mometasonfuroat  
Phenytoin  
Propranololhydrochlorid  
Saccharin-Natrium

Thalidomid

**Submodell - Submodell 15**

Beclometasondipropionat

Betamethasondipropionat

Clobetasolpropionat

**Submodell - Submodell 18**

Diphenylcyclopropenon

Natriumbenzoat

## Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2023*. 11. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-8115-6)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010



## Index

- 17-alpha-Estradiolum, *siehe* Alfatradiol, [77](#)  
3,4-Diaminopyridin, *siehe* Amifampridin, [129](#)  
4-Aminobenzoessäure, [25](#)  
4-Aminopyridin, *siehe* Fampridin, [1055](#)  
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, *siehe*  
    5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [31](#)  
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [31](#)  
5-Aminosalicylsäure, *siehe* Mesalazin, [1693](#)
- Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe*  
    Arabisches Gummi, getrocknete  
    Dispersion, [165](#)  
Acetylcystein, [39](#)  
Acetylcysteinum, *siehe* Acetylcystein, [39](#)  
Acetylsalicylsäure, [45](#)  
Aciclovir, [53](#)  
Aciclovirum, *siehe* Aciclovir, [53](#)  
Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe*  
    5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [31](#)  
Acidum 4-aminobenzoicum, *siehe*  
    4-Aminobenzoessäure, [25](#)  
Acidum acetylosalicylicum, *siehe*  
    Acetylsalicylsäure, [45](#)  
Acidum acetylsalicylicum, *siehe*  
    Acetylsalicylsäure, [45](#)  
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum,  
    *siehe*  
    5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, [31](#)  
Acidum ascorbicum, *siehe* Ascorbinsäure, [183](#)  
Acidum benzoicum, *siehe* Benzoessäure, [227](#)  
Acidum boricum, *siehe* Borsäure, [323](#)  
Acidum citricum, *siehe* Citronensäure, [617](#)  
Acidum citricum anhydricum, *siehe*  
    Citronensäure, [617](#)  
Acidum citricum monohydricum, *siehe*  
    Citronensäure-Monohydrat, [641](#)  
Acidum folicum hydricum, *siehe*  
    Folsäure-Hydrat, [1073](#)  
Acidum fusidicum, *siehe* Fusidinsäure, [1099](#)  
Acidum fusidinum, *siehe* Fusidinsäure, [1099](#)  
Acidum glutamicum, *siehe* Glutaminsäure,  
    [1181](#)  
Acidum glutaminicum, *siehe* Glutaminsäure,  
    [1181](#)  
Acidum nicotinicum, *siehe* Nicotinsäure, [2033](#)  
Acidum oxalicum cryst., *siehe* Oxalsäure,  
    [2111](#)  
Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe*  
    Palmitoylascorbinsäure, [2147](#)  
Acidum salicylicum, *siehe* Salicylsäure, [2503](#)  
Acidum sorbicum, *siehe* Sorbinsäure, [2565](#)  
Acidum sorbinicum, *siehe* Sorbinsäure, [2565](#)  
Acidum stearicum, *siehe* Stearinsäure 50,  
    [2619](#)  
Acidum stearinicum, *siehe* Stearinsäure 50,  
    [2619](#)  
Acidum tannicum, *siehe* Tannin, [2655](#)  
Acidum tartaricum, *siehe* Weinsäure, [2977](#)  
Acidum tranexamicum, *siehe* Tranexamsäure,  
    [2785](#)  
Acidum-(L)-malicum, *siehe* L-Äpfelsäure,  
    [1471](#)  
Adeps solidus, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Adeps solidus W35, *siehe* Wachse / Fette,  
    [2941](#)  
Adrenalinhydrogentartrat, *siehe*  
    Epinephrinhydrogentartrat, [951](#)  
Adrenalini tartras, *siehe*  
    Epinephrinhydrogentartrat, [951](#)  
Aescin, wasserlöslich, [59](#)  
Aescinum solubile, *siehe* Aescin, wasserlöslich,  
    [59](#)  
Aethinyloestradiolum, *siehe* Ethinylestradiol,  
    [1039](#)  
Alanin, [65](#)  
Alaninum, *siehe* Alanin, [65](#)  
Albendazol, [71](#)  
Albendazolum, *siehe* Albendazol, [71](#)  
Alcohol cetylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole,  
    [469](#)  
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe*  
    Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans  
    A, *siehe* Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Alcohol cetylstearylicus, *siehe*  
    Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe*  
    Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Alcoholes adipis lanae, *siehe*  
    Wollwachsalkohole, [2987](#)  
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe*  
    Nichtionische emulgierende  
    Alkohole, [2021](#)  
Alcoholes lanae, *siehe* Wollwachsalkohole,  
    [2987](#)  
Alfatradiol, [77](#)  
Alfatradiolum, *siehe* Alfatradiol, [77](#)  
Allantoin, [89](#)  
Allantoinum, *siehe* Allantoin, [89](#)  
Allopurinol, [97](#)  
Allopurinolum, *siehe* Allopurinol, [97](#)  
Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S  
    Trockenextrakt, *siehe*  
    alpha-Tocopherolacetat-Trocken-  
    konzentrat,  
        [103](#)  
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat,  
    [103](#)

- alpha-Tocopherylis acetatis pulvis, *siehe*  
alpha-Tocopherolacetat-Trocken-  
konzentrat, [103](#)
- Aluminii chloridum hexahydricum, *siehe*  
Aluminiumchlorid-Hexahydrat, [109](#)
- Aluminium chloratum hexahydricum, *siehe*  
Aluminiumchlorid-Hexahydrat, [109](#)
- Aluminiumchlorid-Hexahydrat, [109](#)
- Ambroxolhydrochlorid, [117](#)
- Ambroxoli hydrochloridum, *siehe*  
Ambroxolhydrochlorid, [117](#)
- Ambroxolum hydrochloricum, *siehe*  
Ambroxolhydrochlorid, [117](#)
- Amifampridin, [129](#)
- Amifampridinum, *siehe* Amifampridin, [129](#)
- Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, [135](#)
- Amiloridi hydrochloridum dihydricum, *siehe*  
Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, [135](#)
- Amiloridum hydrochloricum dihydricum,  
*siehe*  
Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, [135](#)
- Amitriptylinhydrochlorid, [141](#)
- Amitriptylini hydrochloridum, *siehe*  
Amitriptylinhydrochlorid, [141](#)
- Amitriptylinum hydrochloricum, *siehe*  
Amitriptylinhydrochlorid, [141](#)
- Amlodipinbesilat, [149](#)
- Amlodipini besilas, *siehe* Amlodipinbesilat,  
[149](#)
- Amoxicillin-Trihydrat, [155](#)
- Amoxicillinum trihydricum, *siehe*  
Amoxicillin-Trihydrat, [155](#)
- Amphotericin B, [159](#)
- Amphotericinum B, *siehe* Amphotericin B,  
[159](#)
- Amylum Maydis, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Amylum oryzae, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Amylum Solani, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Amylum tritici, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion,  
[165](#)
- Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe*  
Arabisches Gummi, getrocknete  
Dispersion, [165](#)
- Argentum proteinicum, *siehe* Silbereiweiß,  
[2543](#)
- Arginin, [171](#)
- Argininhydrochlorid, [177](#)
- Arginini hydrochloridum, *siehe*  
Argininhydrochlorid, [177](#)
- Argininum, *siehe* Arginin, [171](#)
- Argininum hydrochloricum, *siehe*  
Argininhydrochlorid, [177](#)
- Ascorbinsäure, [183](#)
- Ascorbylis palmitas, *siehe*  
Palmitoylascorbinsäure, [2147](#)
- Atropini sulfas, *siehe* Atropinsulfat, [191](#)
- Atropinsulfat, [191](#)
- Bacitracin, [197](#)
- Bacitracinum, *siehe* Bacitracin, [197](#)
- Baclofen, [205](#)
- Baclofenum, *siehe* Baclofen, [205](#)
- Beclometasondipropionat, [211](#)
- Beclometasoni dipropionas, *siehe*  
Beclometasondipropionat, [211](#)
- Beclometasonum dipropionicum, *siehe*  
Beclometasondipropionat, [211](#)
- Benzocain, [217](#)
- Benzocainum, *siehe* Benzocain, [217](#)
- Benzoessäure, [227](#)
- Benzydaminhydrochlorid, [233](#)
- Benzydamini hydrochloridum, *siehe*  
Benzydaminhydrochlorid, [233](#)
- Benzydaminum hydrochloricum, *siehe*  
Benzydaminhydrochlorid, [233](#)
- Betain-Monohydrat, [241](#)
- Betainum monohydricum, *siehe*  
Betain-Monohydrat, [241](#)
- Betamethason, [247](#)
- Betamethason, mikronisiert, *siehe*  
Betamethason, [247](#)
- Betamethason-17-valerat, *siehe*  
Betamethasonvalerat, [267](#)
- Betamethasondipropionat, [253](#)
- Betamethasondipropionat, mikronisiert, *siehe*  
Betamethasondipropionat, [253](#)
- Betamethasoni dipropionas, *siehe*  
Betamethasondipropionat, [253](#)
- Betamethasoni valeras, *siehe*  
Betamethasonvalerat, [267](#)
- Betamethasonum, *siehe* Betamethason, [247](#)
- Betamethasonum dipropionicum, *siehe*  
Betamethasondipropionat, [253](#)
- Betamethasonum valerianicum, *siehe*  
Betamethasonvalerat, [267](#)
- Betamethasonvalerat, [267](#)
- Bifonazol, [297](#)
- Bifonazolum, *siehe* Bifonazol, [297](#)
- Biotin, [305](#)
- Biotin-D(+), *siehe* Biotin, [305](#)
- Biotinum, *siehe* Biotin, [305](#)
- Bismutgallat, basisches, [311](#)
- Bismuthi subgallas, *siehe* Bismutgallat,  
basisches, [311](#)
- Bismutum subgallicum, *siehe* Bismutgallat,  
basisches, [311](#)
- Bittersalz, *siehe*  
Magnesiumsulfat-Heptahydrat, [1605](#)
- Borax, *siehe* Natriumtetraborat, [1997](#)
- Borsäure, [323](#)
- Budesonid, [329](#)
- Budesonid, mikronisiert, *siehe* Budesonid, [329](#)



- Budesonidum, *siehe* Budesonid, [329](#)  
Bupivacainhydrochlorid, [341](#)  
Bupivacaini hydrochloridum, *siehe*  
    Bupivacainhydrochlorid, [341](#)  
Butylhydroxytoluenum, *siehe*  
    Butylhydroxytoluol, [347](#)  
Butylhydroxytoluol, [347](#)  
Butylscopolaminiumbromid, [355](#)
- Calcii ascorbas, *siehe* Calciumascorbat, [361](#)  
Calcii ascorbinicum, *siehe* Calciumascorbat,  
    [361](#)  
Calcii citras tetrahydricus, *siehe*  
    Calciumcitrat-Tetrahydrat, [367](#)  
Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe*  
    Ethylhydrogenfumarat-Calcium,  
    [1049](#)  
Calcii ethylhydrogenofumaras, *siehe*  
    Ethylhydrogenfumarat-Calcium,  
    [1049](#)  
Calcii gluconas, *siehe* Calciumgluconat, [375](#)  
Calcii gluconicum, *siehe* Calciumgluconat,  
    [375](#)  
Calcii glycerinophosphoricum, *siehe*  
    Calciumglycerophosphat, [383](#)  
Calcii glycerophosphas, *siehe*  
    Calciumglycerophosphat, [383](#)  
Calcii lactas pentahydricus, *siehe*  
    Calciumlactat-Pentahydrat, [391](#)  
Calcii lacticum pentahydricum, *siehe*  
    Calciumlactat-Pentahydrat, [391](#)  
Calcii pantothenas, *siehe*  
    Calciumpantothenat, [397](#)  
Calcii pantothenicum, *siehe*  
    Calciumpantothenat, [397](#)  
Calciumascorbat, [361](#)  
Calciumcitrat-Tetrahydrat, [367](#)  
Calciumgluconat, [375](#)  
Calciumgluconat-Monohydrat, *siehe*  
    Calciumgluconat, [375](#)  
Calciumglycerophosphat, [383](#)  
Calciumlactat-Pentahydrat, [391](#)  
Calciumpantothenat, [397](#)  
Campher, racemischer, [405](#)  
Camphora racemica, *siehe* Campher,  
    racemischer, [405](#)  
Cannabidiol, [413](#)  
Capsacinum, *siehe* Capsaicin, [427](#)  
Capsaicin, [427](#)  
Captopril, [433](#)  
Captoprilum, *siehe* Captopril, [433](#)  
Carbomer 35.000, *siehe* Carbomere, [443](#)  
Carbomer 50.000, *siehe* Carbomere, [443](#)  
Carbomera, *siehe* Carbomere, [443](#)  
Carbomere, [443](#)  
Carbopol® 974P, *siehe* Carbomere, [443](#)  
Carbopol® 980, *siehe* Carbomere, [443](#)
- Carmellose-Natrium, [455](#)  
Carmellose-Natrium (nominale Viskosität 600  
    mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium,  
    [455](#)  
Carmellose-Natrium 7MF PH, *siehe*  
    Carmellose-Natrium, [455](#)  
Carmellosum natricum, *siehe*  
    Carmellose-Natrium, [455](#)  
Cellulose, mikrokristallin, [463](#)  
Cellulosum microcristallinum, *siehe* Cellulose,  
    mikrokristallin, [463](#)  
Cera alba, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Cera flava, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Cetearylalkohol und Ceteareth-20, *siehe*  
    Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Cetylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Cetylis palmitas, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Cetylpalmitat, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Cetylpalmitat 15, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Cetylstearylalkohol, *siehe*  
    Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Cetylstearylalkohole, [469](#)  
Chinidini sulfas, *siehe* Chinidinsulfat, [485](#)  
Chinidinsulfat, [485](#)  
Chinidinsulfat-Dihydrat, *siehe* Chinidinsulfat,  
    [485](#)  
Chinindichlorhydrat, *siehe*  
    Chinindihydrochlorid, [491](#)  
Chinindihydrochlorid, [491](#)  
Chininhydrochlorid, [497](#)  
Chininhydrochlorid Dihydrat, *siehe*  
    Chininhydrochlorid, [497](#)  
Chinini dihydrochloridum, *siehe*  
    Chinindihydrochlorid, [491](#)  
Chinini hydrochloridum, *siehe*  
    Chininhydrochlorid, [497](#)  
Chinini sulfas, *siehe* Chininsulfat, [503](#)  
Chininsulfat, [503](#)  
Chininsulfat Dihydrat, *siehe* Chininsulfat, [503](#)  
Chininum dihydrochloricum, *siehe*  
    Chinindihydrochlorid, [491](#)  
Chininum hydrochloricum, *siehe*  
    Chininhydrochlorid, [497](#)  
Chinolingelb, [509](#)  
Chloralhydrat, [515](#)  
Chlorali hydras, *siehe* Chloralhydrat, [515](#)  
Chloralum hydratum, *siehe* Chloralhydrat,  
    [515](#)  
Chloramin-T, *siehe* Tosylchloramid-Natrium,  
    [2779](#)  
Chloraminum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium,  
    [2779](#)  
Chloramphenicol, [525](#)  
Chloramphenicolum, *siehe* Chloramphenicol,  
    [525](#)  
Chlorhexidindiacetat, [541](#)  
Chlorhexidini acetat, *siehe*

- Chlorhexidindiacetat, [541](#)  
Chlorhexidinum aceticum, *siehe*  
Chlorhexidindiacetat, [541](#)  
Chlorocresol, [551](#)  
Chlorocresolum, *siehe* Chlorocresol, [551](#)  
Chlorprothixenhydrochlorid, [557](#)  
Chlorprothixeni hydrochloridum, *siehe*  
Chlorprothixenhydrochlorid, [557](#)  
Chlorprothixenum hydrochloricum, *siehe*  
Chlorprothixenhydrochlorid, [557](#)  
Chlortetracyclinhydrochlorid, [563](#)  
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe*  
Chlortetracyclinhydrochlorid, [563](#)  
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe*  
Chlortetracyclinhydrochlorid, [563](#)  
Cholesterin, *siehe* Cholesterol, [571](#)  
Cholesterinum, *siehe* Cholesterol, [571](#)  
Cholesterol, [571](#)  
Cholesterolum, *siehe* Cholesterol, [571](#)  
Cholinchlorid, [579](#)  
Cholinhydrogentartrat, [585](#)  
Cholinii chloridum, *siehe* Cholinchlorid, [579](#)  
Cholinii hyrogenotartras, *siehe*  
Cholinhydrogentartrat, [585](#)  
Cholinium bitartaricum, *siehe*  
Cholinhydrogentartrat, [585](#)  
Chondroitinsulfat-Natrium, [591](#)  
Ciclopirox olaminum, *siehe*  
Ciclopirox-Olamin, [595](#)  
Ciclopirox-Olamin, [595](#)  
Ciclosporin, [603](#)  
Ciclosporinum, *siehe* Ciclosporin, [603](#)  
Ciprofloxacinhydrochlorid, [611](#)  
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe*  
Ciprofloxacinhydrochlorid, [611](#)  
Citronensäure, [617](#)  
Citronensäure, wasserfrei, *siehe*  
Citronensäure, [617](#)  
Citronensäure-Monohydrat, [641](#)  
Citrullin, [649](#)  
Citrullinum, *siehe* Citrullin, [649](#)  
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [655](#)  
Clindamycinhydrochlorid, [661](#)  
Clindamycini hydrochloridum, *siehe*  
Clindamycinhydrochlorid, [661](#)  
Clindamycini phosphas, *siehe*  
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [655](#)  
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe*  
Clindamycinhydrochlorid, [661](#)  
Clindamycinum phosphoricum, *siehe*  
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, [655](#)  
Clioquinol, [675](#)  
Clioquinolum, *siehe* Clioquinol, [675](#)  
Clobetasol-17-propionat, *siehe*  
Clobetasolpropionat, [689](#)  
Clobetasoli propionas, *siehe*  
Clobetasolpropionat, [689](#)  
Clobetasolpropionat, [689](#)  
Clobetasolum propionicum, *siehe*  
Clobetasolpropionat, [689](#)  
Clonidinhydrochlorid, [713](#)  
Clonidini hydrochloridum, *siehe*  
Clonidinhydrochlorid, [713](#)  
Clonidinum hydrochloricum, *siehe*  
Clonidinhydrochlorid, [713](#)  
Clotrimazol, [719](#)  
Clotrimazolum, *siehe* Clotrimazol, [719](#)  
Coenzym Q10, *siehe* Ubidecarenon, [2911](#)  
Coffein, [751](#)  
Coffein, wasserfrei, *siehe* Coffein, [751](#)  
Coffeincitrat, [759](#)  
Coffeini citras, *siehe* Coffeincitrat, [759](#)  
Coffeinum, *siehe* Coffein, [751](#)  
Coffeinum citricum, *siehe* Coffeincitrat, [759](#)  
Colistini sulfas, *siehe* Colistinsulfat, [765](#)  
Colistinsulfat, [765](#)  
Colistinum sulfuricum, *siehe* Colistinsulfat, [765](#)  
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, *siehe*  
Natriumcromoglicat, [1949](#)  
Cyanocobalamin, *siehe* Cyanocobalamin /  
Methylcobalamin, [771](#)  
Cyanocobalamin / Methylcobalamin, [771](#)  
Cyanocobalaminum, *siehe* Cyanocobalamin /  
Methylcobalamin, [771](#)  
Cyproheptadinhydrochlorid, *siehe*  
Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat, [777](#)  
Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat, [777](#)  
Cyproheptadini  
hydrochloridum-1,5-hydricum, *siehe*  
Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat, [777](#)  
Cyproteronacetat, [781](#)  
Cyproteroni acetat, *siehe* Cyproteronacetat, [781](#)  
Cyproteronum aceticum, *siehe*  
Cyproteronacetat, [781](#)  
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, [789](#)  
Cysteini hydrochloridum monohydricum, *siehe*  
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, [789](#)  
Cystin, [795](#)  
Cystinum, *siehe* Cystin, [795](#)  
D-Biotin, *siehe* Biotin, [305](#)  
Dapson, [801](#)  
Dapsonum, *siehe* Dapson, [801](#)

- Dequalinii chloridum, *siehe*  
 Dequaliniumchlorid, [807](#)
- Dequalinium chloratum, *siehe*  
 Dequaliniumchlorid, [807](#)
- Dequaliniumchlorid, [807](#)
- Dexamethason, [815](#)
- Dexamethasonacetat, [833](#)
- Dexamethasoni acetat, *siehe*  
 Dexamethasonacetat, [833](#)
- Dexamethasonum, *siehe* Dexamethason, [815](#)
- Dexamethasonum aceticum, *siehe*  
 Dexamethasonacetat, [833](#)
- Dextromethorphanhydrobromid, [841](#)
- Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, *siehe*  
 Dextromethorphanhydrobromid, [841](#)
- Dextromethorphanhydrobromid, *siehe*  
 Dextromethorphanhydrobromid, [841](#)
- Diclofenac-Natrium, [847](#)
- Diclofenacum natricum, *siehe*  
 Diclofenac-Natrium, [847](#)
- Diltiazemhydrochlorid, [857](#)
- Diltiazemi hydrochloridum, *siehe*  
 Diltiazemhydrochlorid, [857](#)
- Diltiazemum hydrochloricum, *siehe*  
 Diltiazemhydrochlorid, [857](#)
- Dimethylfumarat, [881](#)
- Dimethylis fumaras, *siehe* Dimethylfumarat, [881](#)
- Dinatrii edetas, *siehe* Natriumedetat, [1967](#)
- Diphenhydraminhydrochlorid, [887](#)
- Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe*  
 Diphenhydraminhydrochlorid, [887](#)
- Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe*  
 Diphenhydraminhydrochlorid, [887](#)
- Diphenylcyclopropenon, [895](#)
- Diphenylcyclopropenonum, *siehe*  
 Diphenylcyclopropenon, [895](#)
- Dithranol, [901](#)
- Dithranolum, *siehe* Dithranol, [901](#)
- DL-Methioninum, *siehe* Methionin, racemisches, [1717](#)
- Doxepinhydrochlorid, [909](#)
- Doxepini hydrochloridum, *siehe*  
 Doxepinhydrochlorid, [909](#)
- Doxycyclinhyclat, [915](#)
- Doxycyclini hyclas, *siehe* Doxycyclinhyclat, [915](#)
- Doxylaminhydrogensuccinat, [921](#)
- Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe*  
 Doxylaminhydrogensuccinat, [921](#)
- Doxylaminsuccinat, *siehe*  
 Doxylaminhydrogensuccinat, [921](#)
- Doxylaminum succinicum, *siehe*  
 Doxylaminhydrogensuccinat, [921](#)
- Eisen(II)-gluconat, *siehe*  
 Eisen(II)-gluconat-Hydrat, [927](#)
- Eisen(II)-gluconat-Hydrat, [927](#)
- Emulgade® 1000 NI, *siehe*  
 Cetylstearylalkohole, [469](#)
- Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* Cetylstearylalkohole, [469](#)
- Enalapril maleas, *siehe* Enalaprilmaleat, [933](#)
- Enalaprilmaleat, [933](#)
- Eosin gelblich, [939](#)
- Eosinum natricum, *siehe* Eosin gelblich, [939](#)
- Ephedrinhydrochlorid, [945](#)
- Ephedrini hydrochloridum, *siehe*  
 Ephedrinhydrochlorid, [945](#)
- Ephedrinum hydrochloricum, *siehe*  
 Ephedrinhydrochlorid, [945](#)
- Epinephrinhydrogentartrat, [951](#)
- Erythromycin, [957](#)
- Erythromycinum, *siehe* Erythromycin, [957](#)
- Estradiol-Hemihydrat, [999](#)
- Estradiolbenzoat, [989](#)
- Estradioli benzoas, *siehe* Estradiolbenzoat, [989](#)
- Estradioli valeras, *siehe* Estradiolvalerat, [1009](#)
- Estradiolum hemihydricum, *siehe*  
 Estradiol-Hemihydrat, [999](#)
- Estradiolvalerat, [1009](#)
- Estriol, [1019](#)
- Estriolum, *siehe* Estriol, [1019](#)
- Ethacridini lactas monohydricus, *siehe*  
 Ethacridinlactat-Monohydrat, [1031](#)
- Ethacridinlactat-Monohydrat, [1031](#)
- Ethinylestradiol, [1039](#)
- Ethinylestradiolum, *siehe* Ethinylestradiol, [1039](#)
- Ethosuximid, [1045](#)
- Ethosuximidum, *siehe* Ethosuximid, [1045](#)
- Ethylhydrogenfumarat-Calcium, [1049](#)
- Fampridin, [1055](#)
- Fampridinum, *siehe* Fampridin, [1055](#)
- Ferrosi gluconas hydricus, *siehe*  
 Eisen(II)-gluconat-Hydrat, [927](#)
- Finasterid, [1061](#)
- Finasteridum, *siehe* Finasterid, [1061](#)
- Fluocinolonacetamid, [1067](#)
- Fluocinolonacetamid, mikronisiert, *siehe*  
 Fluocinolonacetamid, [1067](#)
- Fluocinoloni acetamidum, *siehe*  
 Fluocinolonacetamid, [1067](#)
- Fluocinolonum acetamidum, *siehe*  
 Fluocinolonacetamid, [1067](#)
- Folsäure-Hydrat, [1073](#)
- Fructose, [1079](#)
- Fructosum, *siehe* Fructose, [1079](#)
- Furosemid, [1093](#)
- Furosemidum, *siehe* Furosemid, [1093](#)
- Fusidinsäure, [1099](#)

Gabapentin, [1105](#)  
Gabapentinum, *siehe* Gabapentin, [1105](#)  
Galactose, [1111](#)  
Galactosum, *siehe* Galactose, [1111](#)  
Gelatina alba, *siehe* Gelatine, weiß, [1117](#)  
Gelatine, *siehe* Gelatine, weiß, [1117](#)  
Gelatine, weiß, [1117](#)  
Gentamicini sulfas, *siehe* Gentamicinsulfat, [1123](#)  
Gentamicinsulfat, [1123](#)  
Glucose, [1141](#)  
Glucose-Monohydrat, [1153](#)  
Glucosum, *siehe* Glucose, [1141](#)  
Glucosum monohydricum, *siehe* Glucose-Monohydrat, [1153](#)  
Glutamin, [1175](#)  
Glutaminsäure, [1181](#)  
Glutaminum, *siehe* Glutamin, [1175](#)  
Glutathion, [1187](#)  
Glutathionum, *siehe* Glutathion, [1187](#)  
Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerinmonostearat 60, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerinmonostearat selbstemulgierend TEGIN®, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerinmonostearat, emulgierend, TYP II, 32/36, Kalium, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerinum monostearanicum 60, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerinum monostearanicum emulsificantes, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glyceroli monostearas 40-55, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glyceroli monostearates 60, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerolmonostearat 40-55, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerolmonostearat 60, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycerolmonostearat, emulgierend, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Glycin, [1193](#)  
Glycinum, *siehe* Glycin, [1193](#)  
Glycopyrronii bromidum, *siehe* Glycopyrroniumbromid, [1199](#)  
Glycopyrroniumbromid, [1199](#)  
Gramicidin, [1205](#)  
Gramicidinum, *siehe* Gramicidin, [1205](#)  
Griseofulvin, [1211](#)  
Griseofulvinum, *siehe* Griseofulvin, [1211](#)  
Guaifenesin, [1217](#)  
Guaifenesinum, *siehe* Guaifenesin, [1217](#)  
Guajacolum glycerinicum, *siehe* Guaifenesin, [1217](#)  
Harnstoff, [1223](#)  
Hartfett, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Hartfett W25, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Hartfett W35, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Hartfett, pastilliert, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Hartparaffin, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Heparin-Natrium, [1249](#)  
Heparinum natricum, *siehe* Heparin-Natrium, [1249](#)  
Histamindihydrochlorid, [1255](#)  
Histamini dihydrochloridum, *siehe* Histamindihydrochlorid, [1255](#)  
Histaminum hydrochloricum, *siehe* Histamindihydrochlorid, [1255](#)  
Histidin, [1261](#)  
Histidinum, *siehe* Histidin, [1261](#)  
Hyaluronsäure-Natrium-Salz, *siehe* Natriumhyaluronat, [1979](#)  
Hydrochinon, [1267](#)  
Hydrochinonum, *siehe* Hydrochinon, [1267](#)  
Hydrochlorothiazid, [1275](#)  
Hydrochlorothiazidum, *siehe* Hydrochlorothiazid, [1275](#)  
Hydrocortison, [1283](#)  
Hydrocortisonacetat, [1307](#)  
Hydrocortisoni acetat, *siehe* Hydrocortisonacetat, [1307](#)  
Hydrocortisonum, *siehe* Hydrocortison, [1283](#)  
Hydrocortisonum aceticum, *siehe* Hydrocortisonacetat, [1307](#)  
Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose (nominale Viskosität 10000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose (nominale Viskosität 300 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 10.000 mPa · s, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 250 HX Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 250G Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 250M Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 295mPa · s, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 4400mPa · s, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)  
Hydroxyethylcellulose 8500mPa · s, *siehe* Hydroxyethylcellulose, [1333](#)

- Hydroxyethylcellulosum, *siehe*  
Hydroxyethylcellulose, [1333](#)
- Hydroxypropylcellulose, *siehe*  
Methylcellulosen, [1741](#)
- Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), *siehe*  
Methylcellulosen, [1741](#)
- Hydroxypropylcellulosum, *siehe*  
Methylcellulosen, [1741](#)
- Hyoscini butylbromidum, *siehe*  
Butylscopolaminiumbromid, [355](#)
- Hypromellose, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Hypromellose, nominale Viskosität 4000,  
*siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Hypromellosum, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Ibuprofen, [1339](#)
- Ibuprofenum, *siehe* Ibuprofen, [1339](#)
- Indometacin, [1345](#)
- Indometacinum, *siehe* Indometacin, [1345](#)
- Iodoform, [1351](#)
- Iodoformium, *siehe* Iodoform, [1351](#)
- Ipratropii bromidum, *siehe*  
Ipratropiumbromid, [1361](#)
- Ipratropium bromatum, *siehe*  
Ipratropiumbromid, [1361](#)
- Ipratropiumbromid, [1361](#)
- Isoleucin, [1367](#)
- Isoleucinum, *siehe* Isoleucin, [1367](#)
- Isorbidi dinitras 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat  
40%, [1373](#)
- Isosobidum dinatricum 40%, *siehe*  
Isosorbiddinitrat 40%, [1373](#)
- Isosorbiddinitrat 40%, [1373](#)
- Isoxsuprinhydrochlorid, [1385](#)
- Isoxsuprini hydrochloridum, *siehe*  
Isoxsuprinhydrochlorid, [1385](#)
- Jodoformium, *siehe* Iodoform, [1351](#)
- Kakaobutter, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)
- Kalii bitartaricum, *siehe*  
Kaliumhydrogentartrat, [1407](#)
- Kalii citras, *siehe* Kaliumcitrat, [1391](#)
- Kalii citricum, *siehe* Kaliumcitrat, [1391](#)
- Kalii hydrogencarbonas, *siehe*  
Kaliumhydrogencarbonat, [1401](#)
- Kalii hydrogentartras, *siehe*  
Kaliumhydrogentartrat, [1407](#)
- Kalii natrii tartras tetrahydricus, *siehe*  
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat,  
[1413](#)
- Kalii sorbas, *siehe* Kaliumsorbat, [1419](#)
- Kalii sorbinicum, *siehe* Kaliumsorbat, [1419](#)
- Kalii tartaricum, *siehe*  
Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1433](#)
- Kalii tartras hemihydricus, *siehe*  
Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1433](#)
- Kalium Guajacolsulfonicum, *siehe*  
Sulfogaiacol-Hydrat, [2637](#)
- Kalium sulfogaiacolicum, *siehe*  
Sulfogaiacol-Hydrat, [2637](#)
- Kaliumcitrat, [1391](#)
- Kaliumhydrogencarbonat, [1401](#)
- Kaliumhydrogentartrat, [1407](#)
- Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, [1413](#)
- Kaliumsorbat, [1419](#)
- Kaliumtartrat-Hemihydrat, [1433](#)
- Kampfer, racemisch, *siehe* Campher,  
racemischer, [405](#)
- Kartoffelstärke, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Ketaminhydrochlorid, [1439](#)
- Ketamini hydrochloridum, *siehe*  
Ketaminhydrochlorid, [1439](#)
- Ketaminum hydrochloricum, *siehe*  
Ketaminhydrochlorid, [1439](#)
- Ketoconazol, [1445](#)
- Ketoconazolum, *siehe* Ketoconazol, [1445](#)
- Kleesäure, *siehe* Oxalsäure, [2111](#)
- Klucel GF<sup>®</sup>, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- L-(+)-Citrullin, *siehe* Citrullin, [649](#)
- L-Äpfelsäure, [1471](#)
- L-Alanin, *siehe* Alanin, [65](#)
- L-Arginin, *siehe* Arginin, [171](#)
- L-Argininhydrochlorid, *siehe*  
Argininhydrochlorid, [177](#)
- L-Carnitin, *siehe* Levocarnitin, [1483](#)
- L-Glutamin, *siehe* Glutamin, [1175](#)
- L-Glutaminsäure, *siehe* Glutaminsäure, [1181](#)
- L-Glutathion, *siehe* Glutathion, [1187](#)
- L-Glutathionum, *siehe* Glutathion, [1187](#)
- L-Histidin, *siehe* Histidin, [1261](#)
- L-Isoleucin, *siehe* Isoleucin, [1367](#)
- L-Leucin, *siehe* Leucin, [1477](#)
- L-Lysinhydrochlorid, *siehe* Lysinhydrochlorid,  
[1537](#)
- L-Methionin, *siehe* Methionin, [1711](#)
- L-Ornithinaspartat, *siehe* Ornithinaspartat,  
[2099](#)
- L-Ornithinhydrochlorid, *siehe*  
Ornithinhydrochlorid, [2105](#)
- L-Phenylalanin, *siehe* Phenylalanin, [2193](#)
- L-Prolin, *siehe* Prolin, [2381](#)
- L-Prolinum, *siehe* Prolin, [2381](#)
- L-Serin, *siehe* Serin, [2537](#)
- L-Threonin, *siehe* Threonin, [2759](#)
- L-Tryptophan, *siehe* Tryptophan, [2893](#)
- L-Tyrosin, *siehe* Tyrosin, [2899](#)
- L-Valin, *siehe* Valin, [2923](#)
- Lactose-Monohydrat, [1453](#)
- Lactosum monohydricum, *siehe*  
Lactose-Monohydrat, [1453](#)
- Lanette<sup>®</sup> N, *siehe* Cetylstearylalkohole, [469](#)
- Lanette<sup>®</sup> O, *siehe* Cetylstearylalkohole, [469](#)



- Lecithinum e sojæ plv., *siehe* Sojalecithin (Instantform), [2559](#)
- Leucin, [1477](#)
- Leucinum, *siehe* Leucin, [1477](#)
- Levocarnitin, [1483](#)
- Levocarnitinum, *siehe* Levocarnitin, [1483](#)
- Levomenthol, *siehe* Menthol, [1669](#)
- Levomentholum, *siehe* Menthol, [1669](#)
- Levothyroxin-Natrium, [1489](#)
- Levothyroxinum natrii, *siehe* Levothyroxin-Natrium, [1489](#)
- Lidocain, [1495](#)
- Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, [1511](#)
- Lidocaini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, [1511](#)
- Lidocainum, *siehe* Lidocain, [1495](#)
- Lithii orotas monohydricum, *siehe* Lithiumorotat-Monohydrat, [1531](#)
- Lithiumorotat-Monohydrat, [1531](#)
- Lysinhydrochlorid, [1537](#)
- Lysini hydrochloridum, *siehe* Lysinhydrochlorid, [1537](#)
- Macrogol 1500, [1543](#)
- Macrogol 4000, [1549](#)
- Macrogolum 1500, *siehe* Macrogol 1500, [1543](#)
- Macrogolum 4000, *siehe* Macrogol 4000, [1549](#)
- Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1575](#)
- Magnesii asparticum tetrahydricum, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1575](#)
- Magnesii citras, *siehe* Magnesiumcitrat, [1569](#)
- Magnesii citricum, *siehe* Magnesiumcitrat, [1569](#)
- Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1581](#)
- Magnesii hydrogenocitricum hydricum, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1581](#)
- Magnesii orotas dihydricus, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, [1593](#)
- Magnesii oroticum dihydricum, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, [1593](#)
- Magnesii stearas, *siehe* Magnesiumstearat, [1599](#)
- Magnesii stearinicum, *siehe* Magnesiumstearat, [1599](#)
- Magnesii sulfas heptahydricus, *siehe* Magnesiumsulfat-Heptahydrat, [1605](#)
- Magnesii sulfuricum, *siehe* Magnesiumsulfat-Heptahydrat, [1605](#)
- Magnesiumcitrat, [1569](#)
- Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, [1575](#)
- Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, [1581](#)
- Magnesiumorotat-Dihydrat, [1593](#)
- Magnesiumstearat, [1599](#)
- Magnesiumsulfat-Heptahydrat, [1605](#)
- Maisstärke, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Maltodextrin, [1611](#)
- Maltodextrinum, *siehe* Maltodextrin, [1611](#)
- Mangani sulfas monohydricus, *siehe* Mangansulfat-Monohydrat, [1623](#)
- Manganorotat-Dihydrat, [1617](#)
- Mangansulfat(II)-Monohydrat, *siehe* Mangansulfat-Monohydrat, [1623](#)
- Mangansulfat-Monohydrat, [1623](#)
- Manganum sulfuricum monohydricum, *siehe* Mangansulfat-Monohydrat, [1623](#)
- Mannitol, [1629](#)
- Mannitolum, *siehe* Mannitol, [1629](#)
- Maydis amyllum, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Mecobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, [771](#)
- Melatonin, [1655](#)
- Melatoninum, *siehe* Melatonin, [1655](#)
- Menthol, [1669](#)
- Mentholum, *siehe* Menthol, [1669](#)
- Mepivacainhydrochlorid, [1687](#)
- Mepivacaini hydrochloridum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, [1687](#)
- Mepivacainum hydrochloricum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, [1687](#)
- Mesalazin, [1693](#)
- Mesalazinum, *siehe* Mesalazin, [1693](#)
- Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1699](#)
- Metamizolum natricum monohydricum, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat, [1699](#)
- Methacholinchlorid, *siehe* Methacholiniumchlorid, [1705](#)
- Methacholinii chloridum, *siehe* Methacholiniumchlorid, [1705](#)
- Methacholinium chloratum, *siehe* Methacholiniumchlorid, [1705](#)
- Methacholiniumchlorid, [1705](#)
- Methionin, [1711](#)
- Methionin, racemisches, [1717](#)
- Methioninum, *siehe* Methionin, [1711](#)
- Methoxsalen, [1723](#)
- Methoxsalenum, *siehe* Methoxsalen, [1723](#)
- Methyl-4-hydroxybenzoat, [1731](#)
- Methylcellulose, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylcellulose A4C Prem, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylcellulose Typ 400, *siehe*

- Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylcellulosum, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylcobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, [771](#)
- Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen, [1741](#)
- Methylis parahydroxybenzoas, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat, [1731](#)
- Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1985](#)
- Methylum parahydroxybenzoicum, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat, [1731](#)
- Methylprednisolon, [1753](#)
- Methylprednisolonum, *siehe* Methylprednisolon, [1753](#)
- Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat, [1759](#)
- Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum, *siehe* Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat, [1759](#)
- Metoprololi tartras, *siehe* Metoprololtartrat, [1765](#)
- Metoprololtartrat, [1765](#)
- Metronidazol, [1771](#)
- Metronidazolum, *siehe* Metronidazol, [1771](#)
- Miconazoli nitras, *siehe* Miconazolnitrat, [1799](#)
- Miconazolnitrat, [1799](#)
- Miconazolum nitricum, *siehe* Miconazolnitrat, [1799](#)
- Mikrokristallines Paraffin, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)
- Minoxidil, [1819](#)
- Minoxidilum, *siehe* Minoxidil, [1819](#)
- Mometasonfuroat, [1839](#)
- Mometasoni furoas, *siehe* Mometasonfuroat, [1839](#)
- Mometasonum furanicum, *siehe* Mometasonfuroat, [1839](#)
- Monostearate, [1859](#)
- Mupirocin-Calcium, [1869](#)
- Mupirocinum calcicum, *siehe* Mupirocin-Calcium, [1869](#)
- myo-Inositol, [1875](#)
- myo-Inositolum, *siehe* myo-Inositol, [1875](#)
- N-Acetyl-L-Cystein, *siehe* Acetylcystein, [39](#)
- Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, [1881](#)
- Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe* Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, [1881](#)
- Naphazolinhydrochlorid, [1887](#)
- Naphazolini hydrochloridum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid, [1887](#)
- Naphazolini nitras, *siehe* Naphazolinnitrat, [1895](#)
- Naphazolinnitrat, [1895](#)
- Naphazolinum hydrochloricum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid, [1887](#)
- Naphazolinum nitricum, *siehe* Naphazolinnitrat, [1895](#)
- Naproxen, [1901](#)
- Naproxenum, *siehe* Naproxen, [1901](#)
- Natrii acetat trihydricum, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat, [1905](#)
- Natrii ascorbas, *siehe* Natriumascorbat, [1911](#)
- Natrii ascorbinicum, *siehe* Natriumascorbat, [1911](#)
- Natrii benzoas, *siehe* Natriumbenzoat, [1917](#)
- Natrii benzoicum, *siehe* Natriumbenzoat, [1917](#)
- Natrii calcii edetas, *siehe* Natriumcalciumedetat, [1927](#)
- Natrii citras, *siehe* Natriumcitrat, [1933](#)
- Natrii cromoglicas, *siehe* Natriumcromoglicat, [1949](#)
- Natrii cromoglicinicum, *siehe* Natriumcromoglicat, [1949](#)
- Natrii cyclamas, *siehe* Natriumcyclamat, [1955](#)
- Natrii cyclamicum, *siehe* Natriumcyclamat, [1955](#)
- Natrii diclofenaci, *siehe* Diclofenac-Natrium, [847](#)
- Natrii dihydrogenophosphas dihydricus, *siehe* Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, [1961](#)
- Natrii dihydrogenophosphoricum, *siehe* Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, [1961](#)
- Natrii heparini, *siehe* Heparin-Natrium, [1249](#)
- Natrii hyaluronas, *siehe* Natriumhyaluronat, [1979](#)
- Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium, [2459](#)
- Natrii laurilsulfas, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)
- Natrii salicylas, *siehe* Natriumsalicylat, [1991](#)
- Natrium methylparahydroxybenzoicum, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1985](#)
- Natriumacetat-Trihydrat, [1905](#)
- Natriumascorbat, [1911](#)
- Natriumbenzoat, [1917](#)
- Natriumcalciumedetat, [1927](#)
- Natriumcitrat, [1933](#)
- Natriumcitrat-Dihydrat, *siehe* Natriumcitrat, [1933](#)
- Natriumcromoglicat, [1949](#)
- Natriumcyclamat, [1955](#)
- Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, [1961](#)

Natriumdodecylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Natriumedetat, [1967](#)

Natriumhyaluronat, [1979](#)

Natriumlaurylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, [1985](#)

Natriumsalicylat, [1991](#)

Natriumtetraborat, [1997](#)

NATROSOL® 250 G Pharm., *siehe*

Hydroxyethylcellulose, [1333](#)

NATROSOL® 250 HX Pharm., *siehe*

Hydroxyethylcellulose, [1333](#)

NATROSOL® 250 M Pharm., *siehe*

Hydroxyethylcellulose, [1333](#)

Neomycini sulfas, *siehe* Neomycinsulfat, [2003](#)

Neomycinsulfat, [2003](#)

Neostigminbromid, [2015](#)

Neostigmini bromidum, *siehe*

Neostigminbromid, [2015](#)

Niacin, *siehe* Nicotinsäure, [2033](#)

Nichtionische emulgierende Alkohole, [2021](#)

Nicotinamid, [2027](#)

Nicotinamidum, *siehe* Nicotinamid, [2027](#)

Nicotinsäure, [2033](#)

Nifedipin, [2039](#)

Nifedipinum, *siehe* Nifedipin, [2039](#)

Nitrofurantoin, [2045](#)

Nitrofurantoinum, *siehe* Nitrofurantoin, [2045](#)

Norethisteronacetat, [2051](#)

Norethisteroni acetat, *siehe*

Norethisteronacetat, [2051](#)

Norethisteronum aceticum, *siehe*

Norethisteronacetat, [2051](#)

Nystatin, [2057](#)

Nystatinum, *siehe* Nystatin, [2057](#)

Octenidindihydrochlorid, [2071](#)

Octenidini dihydrochloridum, *siehe*

Octenidindihydrochlorid, [2071](#)

Oestradiolum hemihydricum, *siehe*

Estradiol-Hemihydrat, [999](#)

Oestradiolum valerianicum, *siehe*

Estradiolvalerat, [1009](#)

Oestriolum, *siehe* Estriol, [1019](#)

Ofloxacin, [2085](#)

Ofloxacinum, *siehe* Ofloxacin, [2085](#)

Omeprazol, [2091](#)

Omeprazolum, *siehe* Omeprazol, [2091](#)

Ornithinaspartat, [2099](#)

Ornithinhydrochlorid, [2105](#)

Ornithini aspartas, *siehe* Ornithinaspartat, [2099](#)

Ornithini hydrochloridum, *siehe*

Ornithinhydrochlorid, [2105](#)

Ornithinum asparticum, *siehe*

Ornithinaspartat, [2099](#)

Ornithinum hydrochloricum, *siehe*

Ornithinhydrochlorid, [2105](#)

Oryzae amyllum, *siehe* Stärke, [2601](#)

Oxalsäure, [2111](#)

Oxetacain, [2117](#)

Oxetacainum, *siehe* Oxetacain, [2117](#)

Oxybuprocainhydrochlorid, [2123](#)

Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe*

Oxybuprocainhydrochlorid, [2123](#)

Oxybuprocainum hydrochloricum, *siehe*

Oxybuprocainhydrochlorid, [2123](#)

Oxybutyninhydrochlorid, [2129](#)

Oxybutynini hydrochloridum, *siehe*

Oxybutyninhydrochlorid, [2129](#)

Oxybutyninum hydrochloricum, *siehe*

Oxybutyninhydrochlorid, [2129](#)

Oxytetracyclinhydrochlorid, [2137](#)

Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe*

Oxytetracyclinhydrochlorid, [2137](#)

Oxytetracyclinum hydrochloricum, *siehe*

Oxytetracyclinhydrochlorid, [2137](#)

p-Aminobenzoessäure, *siehe*

4-Aminobenzoessäure, [25](#)

Palmitoylascorbinsäure, [2147](#)

Pancreatinum, *siehe* Pankreas-Pulver, [2157](#)

Pancreatis pulvis, *siehe* Pankreas-Pulver, [2157](#)

Pankreas-Pulver, [2157](#)

Papaverinhydrochlorid, [2163](#)

Papaverini hydrochloridum, *siehe*

Papaverinhydrochlorid, [2163](#)

Papaverinum hydrochloricum, *siehe*

Papaverinhydrochlorid, [2163](#)

Paracetamol, [2169](#)

Paracetamolum, *siehe* Paracetamol, [2169](#)

Paraffina microcristallina, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Paraffine, mikrokristalline, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Paraffinum durum in rotulis, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Paraffinum microcristallinum, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Paraffinum solidum, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)

Patentblau V, [2175](#)

Phenazon, [2181](#)

Phenazonum, *siehe* Phenazon, [2181](#)

Pheniramin maleas, *siehe* Pheniraminmaleat, [2187](#)

Pheniraminmaleat, [2187](#)

Pheniraminum maleicum, *siehe*

Pheniraminmaleat, [2187](#)

Phenylalanin, [2193](#)

Phenylalaninum, *siehe* Phenylalanin, [2193](#)

Phenylbutazon, [2199](#)



- Phenylbutazonum, *siehe* Phenylbutazon, 2199
- Phenylephrinhydrochlorid, 2205
- Phenylephrini hydrochloridum, *siehe*  
Phenylephrinhydrochlorid, 2205
- Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe*  
Phenylephrinhydrochlorid, 2205
- Phenytol, 2213
- Phenytolium, *siehe* Phenytoin, 2213
- Pilocarpinhydrochlorid, 2219
- Pilocarpini hydrochloridum, *siehe*  
Pilocarpinhydrochlorid, 2219
- Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe*  
Pilocarpinhydrochlorid, 2219
- Poloxamer 407, *siehe* Poloxamere, 2227
- Poloxamera, *siehe* Poloxamere, 2227
- Poloxamere, 2227
- Polyaethylenglycol 1500, *siehe* Macrogol  
1500, 1543
- Polyaethylenglycol 4000, *siehe* Macrogol  
4000, 1549
- Polymyxin E sulfat, *siehe* Colistinsulfat, 765
- Polymyxin-B-sulfat, 2233
- Polymyxini B sulfas, *siehe*  
Polymyxin-B-sulfat, 2233
- Povidon, 2241
- Povidon 25, löslich, *siehe* Povidon, 2241
- Povidon K 25, *siehe* Povidon, 2241
- Povidon-Iod, 2249
- Povidonum, *siehe* Povidon, 2241
- Povidonum iodinatum, *siehe* Povidon-Iod,  
2249
- Prasteron, 2257
- Prasteronum, *siehe* Prasteron, 2257
- Prednicarbat, 2265
- Prednicarbat, mikronisiert, *siehe*  
Prednicarbat, 2265
- Prednicarbatum, *siehe* Prednicarbat, 2265
- Prednisolinum aceticum, *siehe*  
Prednisolonacetat, 2309
- Prednisolon, 2285
- Prednisolon Hemisuccinat, *siehe* Prednisolon  
Hydrosuccinat, 2303
- Prednisolon Hydrosuccinat, 2303
- Prednisolon, mikronisiert, *siehe* Prednisolon,  
2285
- Prednisolonacetat, 2309
- Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium,  
2329
- Prednisoloni acetat, *siehe* Prednisolonacetat,  
2309
- Prednisoloni hydrogensuccinas, *siehe*  
Prednisolon Hydrosuccinat, 2303
- Prednisoloni natrii phosphas, *siehe*  
Prednisolondihydrogenphosphat-  
Dinatrium,  
2329
- Prednisolonum, *siehe* Prednisolon, 2285
- Prednisolonum natrii phosphoricum, *siehe*  
Prednisolondihydrogenphosphat-  
Dinatrium,  
2329
- Prednison, 2337
- Prednisonum, *siehe* Prednison, 2337
- Pregnenolon, 2343
- Pregnenolonum, *siehe* Pregnenolon, 2343
- Prilocainhydrochlorid, 2349
- Prilocaini hydrochloridum, *siehe*  
Prilocainhydrochlorid, 2349
- Prilocainum hydrochloricum, *siehe*  
Prilocainhydrochlorid, 2349
- Procainhydrochlorid, 2355
- Procaini hydrochloridum, *siehe*  
Procainhydrochlorid, 2355
- Procainum hydrochloricum, *siehe*  
Procainhydrochlorid, 2355
- Progesteron, 2363
- Progesteron, mikronisiert, *siehe* Progesteron,  
2363
- Progesteron, mikronisiert 95% kl. 10 µm,  
*siehe* Progesteron, 2363
- Progesteron, mikronisiert 99% kl. 20 µm,  
*siehe* Progesteron, 2363
- Progesteronum, *siehe* Progesteron, 2363
- Prolin, 2381
- Prolinum, *siehe* Prolin, 2381
- Promethazinhydrochlorid, 2387
- Promethazini hydrochloridum, *siehe*  
Promethazinhydrochlorid, 2387
- Promethazinum hydrochloricum, *siehe*  
Promethazinhydrochlorid, 2387
- Propranololhydrochlorid, 2393
- Propranololi hydrochloridum, *siehe*  
Propranololhydrochlorid, 2393
- Propranololum hydrochloricum, *siehe*  
Propranololhydrochlorid, 2393
- Propyl-4-hydroxybenzoat, 2405
- Propylis parahydroxybenzoas, *siehe*  
Propyl-4-hydroxybenzoat, 2405
- Propylium parahydroxybenzoicum, *siehe*  
Propyl-4-hydroxybenzoat, 2405
- Propyphenazon, 2413
- Propyphenazonum, *siehe* Propyphenazon,  
2413
- Pyridoxal-5-phosphat, 2419
- Pyridoxali phosphas, *siehe*  
Pyridoxal-5-phosphat, 2419
- Pyridoxinhydrochlorid, 2425
- Pyridoxini hydrochloridum, *siehe*  
Pyridoxinhydrochlorid, 2425
- Quetiapinfumarat, 2431
- Quetiapini fumaras, *siehe* Quetiapinfumarat,  
2431
- Reisstärke, *siehe* Stärke, 2601

- Resorcin, [2437](#)  
Resorcinolum, *siehe* Resorcin, [2437](#)  
Resorcinum, *siehe* Resorcin, [2437](#)  
Ribavirin, [2445](#)  
Ribavirinum, *siehe* Ribavirin, [2445](#)  
Riboflavin, [2451](#)  
Riboflavini natrii phosphas, *siehe*  
    Riboflavinphosphat-Natrium, [2459](#)  
Riboflavinphosphat-Natrium, [2459](#)  
Riboflavinum, *siehe* Riboflavin, [2451](#)  
Rofetan<sup>®</sup> NS, *siehe* Nichtionische  
    emulgierende Alkohole, [2021](#)  
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, [2465](#)  
Ropivacaini hydrochloridum monohydricum,  
    *siehe* Ropivacainhydrochlorid-  
    Monohydrat,  
    [2465](#)
- Saccharin-Natrium, [2471](#)  
Saccharinum natricum, *siehe*  
    Saccharin-Natrium, [2471](#)  
Saccharinum solubile, *siehe*  
    Saccharin-Natrium, [2471](#)  
Saccharose, [2479](#)  
Saccharum, *siehe* Saccharose, [2479](#)  
Saccharum lactis, *siehe* Lactose-Monohydrat,  
    [1453](#)  
Salbutamoli sulfas, *siehe* Salbutamolsulfat,  
    [2499](#)  
Salbutamolsulfat, [2499](#)  
Salbutamolum sulfuricum, *siehe*  
    Salbutamolsulfat, [2499](#)  
Salicylsäure, [2503](#)  
Scopolaminhydrobromid, [2525](#)  
Scopolamini butylbromidum, *siehe*  
    Butylscopolaminiumbromid, [355](#)  
Scopolamini hydrobromidum, *siehe*  
    Scopolaminhydrobromid, [2525](#)  
Selenhefe, [2531](#)  
Serin, [2537](#)  
Serinum, *siehe* Serin, [2537](#)  
Silbereiweiß, [2543](#)  
Sildenafilcitrat, [2549](#)  
Sildenafil citras, *siehe* Sildenafilcitrat, [2549](#)  
Softisan<sup>®</sup> 601, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Sojalecithin (Instantform), [2559](#)  
Solani amyllum, *siehe* Stärke, [2601](#)  
Sorbinsäure, [2565](#)  
Sorbitani stearas, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Sorbitanmonostearat, *siehe* Monostearate,  
    [1859](#)  
Sorbitanum monostearinicum, *siehe*  
    Monostearate, [1859](#)  
Sorbitol, [2573](#)  
Sorbitolum, *siehe* Sorbitol, [2573](#)  
Sotalolhydrochlorid, [2583](#)  
Sotaloli hydrochloridum, *siehe*  
    Sotalolhydrochlorid, [2583](#)  
Span<sup>®</sup> 60, *siehe* Monostearate, [1859](#)  
Spironolacton, [2589](#)  
Spironolactonum, *siehe* Spironolacton, [2589](#)  
Stärke, [2601](#)  
Stearinsäure, *siehe* Stearinsäure 50, [2619](#)  
Stearinsäure 50, [2619](#)  
Sulfacetamid, [2625](#)  
Sulfacetamidum, *siehe* Sulfacetamid, [2625](#)  
Sulfadiazin, [2631](#)  
Sulfadiazinum, *siehe* Sulfadiazin, [2631](#)  
Sulfogaiacol-Hydrat, [2637](#)  
Sulfogaiacol-Hydrat, *siehe*  
    Sulfogaiacol-Hydrat, [2637](#)  
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe*  
    Sulfogaiacol-Hydrat, [2637](#)  
Sulpirid, [2643](#)  
Sulpiridum, *siehe* Sulpirid, [2643](#)  
SyrSpend<sup>®</sup> SF Alka, *siehe* Stärke, [2601](#)  
SyrSpend<sup>®</sup> SF pH4, *siehe* Stärke, [2601](#)  
SyrSpend<sup>®</sup> SF pH4 neo, *siehe* Stärke, [2601](#)
- Tacrolimus-Monohydrat, [2649](#)  
Tacrolimusum monohydricum, *siehe*  
    Tacrolimus-Monohydrat, [2649](#)  
Tannin, [2655](#)  
Tanninum, *siehe* Tannin, [2655](#)  
Taurin, [2665](#)  
Taurinum, *siehe* Taurin, [2665](#)  
Testosteron, [2671](#)  
Testosteroni propionas, *siehe*  
    Testosteronpropionat, [2679](#)  
Testosteronpropionat, [2679](#)  
Testosteronum, *siehe* Testosteron, [2671](#)  
Testosteronum propionicum, *siehe*  
    Testosteronpropionat, [2679](#)  
Tetracain, [2691](#)  
Tetracainhydrochlorid, [2701](#)  
Tetracaini hydrochloridum, *siehe*  
    Tetracainhydrochlorid, [2701](#)  
Tetracainum, *siehe* Tetracain, [2691](#)  
Tetracyclinhydrochlorid, [2717](#)  
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe*  
    Tetracyclinhydrochlorid, [2717](#)  
Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe*  
    Tetracyclinhydrochlorid, [2717](#)  
Thalidomid, [2729](#)  
Thalidomidum, *siehe* Thalidomid, [2729](#)  
Theobromatis oleum, *siehe* Wachse / Fette,  
    [2941](#)  
Theophyllin, [2735](#)  
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [2741](#)  
Theophyllinum, *siehe* Theophyllin, [2735](#)  
Theophyllinum aethylendiaminum hydricum,  
    *siehe*

- Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [2741](#)  
Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum, *siehe*  
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, [2741](#)  
Thiaminchloridhydrochlorid, [2747](#)  
Thiaini hydrochloridum, *siehe*  
Thiaminchloridhydrochlorid, [2747](#)  
Thiomersal, [2753](#)  
Thiomersalum, *siehe* Thiomersal, [2753](#)  
Threonin, [2759](#)  
Threoninum, *siehe* Threonin, [2759](#)  
Thymol, [2765](#)  
Thymolum, *siehe* Thymol, [2765](#)  
Tobramycini sulfas, *siehe* Tobramycinsulfat, [2773](#)  
Tobramycinsulfat, [2773](#)  
Tobramycinum sulfuricum, *siehe*  
Tobramycinsulfat, [2773](#)  
Tosylchloramid-Natrium, [2779](#)  
Tosylchloramidum natricum, *siehe*  
Tosylchloramid-Natrium, [2779](#)  
Tranexamsäure, [2785](#)  
Tretinoin, [2791](#)  
Tretinoinum, *siehe* Tretinoin, [2791](#)  
Triamcinolon, [2807](#)  
Triamcinolonacetamid, [2815](#)  
Triamcinoloni acetonidum, *siehe*  
Triamcinolonacetamid, [2815](#)  
Triamcinolonum, *siehe* Triamcinolon, [2807](#)  
Triamcinolonum acetonatum, *siehe*  
Triamcinolonacetamid, [2815](#)  
Triclosan, [2845](#)  
Triclosanum, *siehe* Triclosan, [2845](#)  
Tritici amyllum, *siehe* Stärke, [2601](#)  
Trometamol, [2875](#)  
Trometamolium, *siehe* Trometamol, [2875](#)  
Tropicamid, [2887](#)  
Tropicamidum, *siehe* Tropicamid, [2887](#)  
Tryptophan, [2893](#)  
Tryptophanum, *siehe* Tryptophan, [2893](#)  
Tyrosin, [2899](#)  
Tyrosinum, *siehe* Tyrosin, [2899](#)  
Tyrothricin, [2905](#)  
Tyrothricinum, *siehe* Tyrothricin, [2905](#)  
  
Ubidecarenon, [2911](#)  
Ubidecarenonum, *siehe* Ubidecarenon, [2911](#)  
Urea pura, *siehe* Harnstoff, [1223](#)  
Ureum, *siehe* Harnstoff, [1223](#)  
  
Uridin, [2917](#)  
Uridinum, *siehe* Uridin, [2917](#)  
  
Valin, [2923](#)  
Valinum, *siehe* Valin, [2923](#)  
Vancomycinhydrochlorid, [2929](#)  
Vancomycini hydrochloridum, *siehe*  
Vancomycinhydrochlorid, [2929](#)  
Vanillin, [2935](#)  
Vanillinum, *siehe* Vanillin, [2935](#)  
Vitamin B12, *siehe* Cyanocobalamin /  
Methylcobalamin, [771](#)  
Vitamin-A-Säure, *siehe* Tretinoin, [2791](#)  
  
Wachs, gebleichtes, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Wachs, gelbes, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Wachse / Fette, [2941](#)  
Weinsäure, [2977](#)  
Weizenstärke, *siehe* Stärke, [2601](#)  
Witepsol® W25, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Witepsol® W35, *siehe* Wachse / Fette, [2941](#)  
Wollwachsalkohole, [2987](#)  
Wollwachsalkohole (pestizidarm), *siehe*  
Wollwachsalkohole, [2987](#)  
  
Xylitol, [2993](#)  
Xylitolium, *siehe* Xylitol, [2993](#)  
Xylometazolinhydrochlorid, [2999](#)  
Xylometazolini hydrochloridum, *siehe*  
Xylometazolinhydrochlorid, [2999](#)  
Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe*  
Xylometazolinhydrochlorid, [2999](#)  
Xylose, [3007](#)  
Xylosum, *siehe* Xylose, [3007](#)  
  
Zinci acetat dihydricus, *siehe*  
Zinkacetat-Dihydrat, [3013](#)  
Zinci gluconas, *siehe* Zinkgluconat, [3019](#)  
Zinci orotas dihydricus, *siehe*  
Zinkorotat-Dihydrat, [3025](#)  
Zinci stearas, *siehe* Zinkstearat, [3031](#)  
Zincum aceticum purum, *siehe*  
Zinkacetat-Dihydrat, [3013](#)  
Zincum oroticum dihydricum, *siehe*  
Zinkorotat-Dihydrat, [3025](#)  
Zink-D-gluconat, *siehe* Zinkgluconat, [3019](#)  
Zinkacetat-Dihydrat, [3013](#)  
Zinkgluconat, [3019](#)  
Zinkorotat-Dihydrat, [3025](#)  
Zinkstearat, [3031](#)